

*Experimentelle und pathologisch-anatomische
Untersuchungen über die Pathogenese der
herdförmigen Epithelkörperchen-Hyperplasie*

von

JÖRN RICHTER

1960

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor (Vorstand): Prof.Dr.med. Büngeler

Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Pathogenese der herdförmigen
Epithelkörperchen-Hyperplasie



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Jörn Richter

aus

München

1960



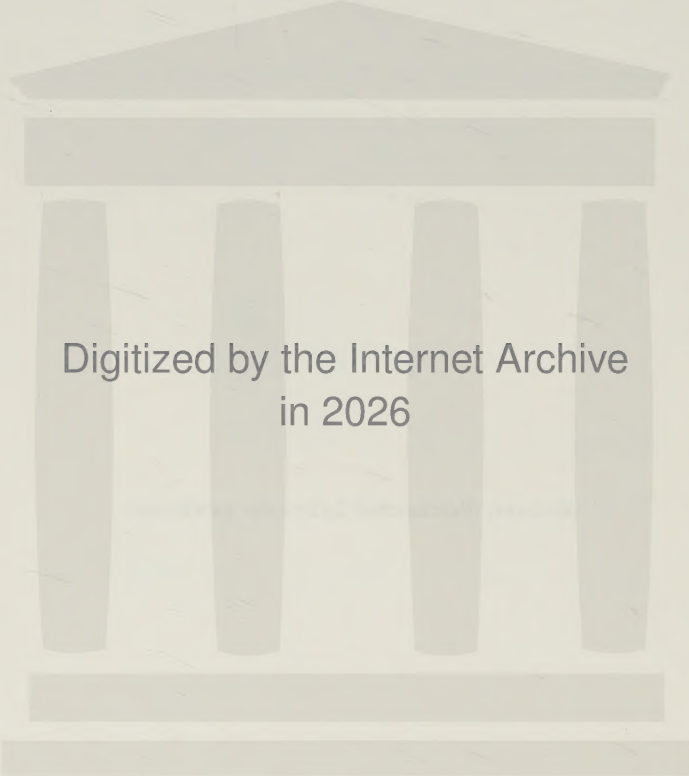
Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Dr.med. M. Eder

Dekan : Prof.Dr.med. Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung: 7. November 1960

Meinen Hochschullehrern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555206_0061

Inhaltsverzeichnis

Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Pathogenese der herdförmigen Epithelkörperchen-Hyperplasie

Einleitung	Seite 1
Ausgangspunkt und Einteilung der Arbeit	4
Untersuchungsgut und Methodik	7
I. Das normale Epithelkörperchen	10
A. Allgemeiner Überblick	10
B. Eigene Untersuchungen	14
a. Struktur	14
b. Zelltypen und Funktionszustand	19
C. Besprechung und Zusammenfassung	23
II. Das Epithelkörperchen bei diffuser und herdförmiger Hyperplasie	30
A. Allgemeiner Überblick	30
B. Eigene Untersuchungen	37
a. Struktur	38
b. Funktionszustände:	
Diffuse und herdförmige Hyperplasie	41
1. Die diffuse Hyperplasie	43
2. Die herdförmige Hyperplasie	46

III. Experimentelle Untersuchungen	Seite 58
A. Allgemeiner Überblick	58
B. Eigene Untersuchungen	62
a. Ergebnisse	63
b. Besprechung	67
IV. Zusammenfassende Besprechung	70
V. Zusammenfassung	83
Literaturverzeichnis	86
Abbildungen	87

Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Pathogenese der herdförmigen Epithelkörperchen-Hyperplasie

Einleitung

Zwei Probleme beherrschen die Pathologie des Wachstums:

1. Die Klärung der kausalen Genese sowie des Wesens der malignen Geschwülste.
2. Die Abgrenzung aller malignen Wachstumsprozesse von gutartigen Wachstumsvorgängen.

Seit langem wird rein empirisch zwischen gutartigen und bösartigen Wachstumsprozessen unterschieden, dem sogenannten gutartigen und bösartigen Tumor. Während besonders die experimentelle Krebsforschung dazu beigetragen hat, dass der bösartige Wachstumsprozess als autonome - von den Regulationen unabhängige - Neubildung von Geweben erkannt wurde, ist die Erörterung des Wesens gutartiger Geschwülste nie zur Ruhe gekommen. In der Diskussion, die sich neuerdings über diese Frage entfachte, stehen sich zwei Meinungen

schroff gegenüber. V. Albertini bezeichnet als wesentliches Merkmal echter Geschwülste die Autonomie sowie ihre Irreversibilität und betont dabei, dass beide Eigenschaften nicht nur der bösartigen Geschwulst zukämen, sondern auch dem sogenannten gutartigen Tumor, bei dem es sich demnach um eine echte Geschwulstbildung handelt. Die wesensmässige Abgrenzung aller Geschwulstprozesse gegenüber den nicht geschwulstartigen Wachstumsvorgängen sieht v. Albertini in der Irreversibilität des Wachstumsprozesses. Seiner Meinung nach sind Hypertrophie und Hyperplasie dadurch gekennzeichnet, dass sie nach Abklingen des wachstumsstimulierenden Reizes zur Norm zurückgehen, während dies für den sogenannten gutartigen Tumor nicht zuträfe.

Büngeler dagegen hat erstmalig eine deutliche Erklärung für das Wesen der gutartigen Wachstumsprozesse - nach Art von gutartigen Tumoren - gegeben. Die bösartige Geschwulst als autonome Wachstumsbildung, deren Wachstumsprozess nicht mehr vom Körper reguliert ist, wird klar abgegrenzt gegen alle anderen Wachstumsvorgänge, die in irgendeiner Form den Regulationen des Körpers unterliegen. Der entscheidende Unterschied in beiden Auffassungen liegt darin, dass, nach der Erklärung von Büngeler gutartige Wachstumsprozesse nur solange andauern, wie der stimulierende Reiz ein weiteres Wachstum unterhält. Damit zeichnet sich die Grenze gegenüber der autonomen Geschwulst, deren Wesen die echte Wachstumsautonomie ist, ab. Demnach sind gutartige Wachstumsvor-

gänge Anpassungen an den vermehrten tropen Reiz, im Sinne von Büngeler Anpassungshyperplasien. Dass das von v. Albertini vorgebrachte Argument einer Unterscheidung in einfache Hyperplasien und gutartige Tumoren durch die Irreversibilität des gutartigen Wachstumsprozesses nicht stichhaltig sein kann, lehren zahlreiche Beispiele aus der Pathologie. Es sei nur darauf hingewiesen, dass gesteigerte Wachstumsvorgänge, bei denen keinerlei Anhalt für irgendwelche sogenannten gutartige Tumorbildungen vorliegt, wie etwa das gesteigerte Wachstum der Gliedenden bei der Akromegalie oder aber überschüssige Knochenbildung bei Frakturen, in Form des Callus luxurians, gleichfalls nach Aufhören des tropen Reizes keinesfalls reversibel sind. Die Irreversibilität eines einmal eingetretenen Wachstumsprozesses kann demnach keinerlei Begründung für eine nähere Bestimmung des Wesens gutartiger Wachstumsprozesse sein. Mit dieser begriffsmässigen Abgrenzung der gutartigen Wachstumsprozesse von den bösartigen autonomen Geschwülsten, die in neuester Zeit durch die experimentelle Geschwulstforschung eine glänzende Bestätigung erhalten hat (Büngeler und Dontenwill), erscheint der Begriff des hyperplastischen Wachstumsvorganges in einem völlig neuen Licht. Während früher als Hyperplasie nur jene Zellvermehrungen bezeichnet wurden, die im Rahmen einer vermehrten Arbeitsleistung von Zellen eintreten, wobei der Wachstumsprozess nur im Sinne einer mechanischen Mehrarbeit aufgefasst wurde, hat sich nunmehr an zahlreichen Beispielen

gezeigt, dass stoffliche Regulationsmechanismen des Wachstums, die bereits für den normalen Zellnachschub verantwortlich sind, im Rahmen der Mehrleistung das Zellwachstum induzieren. Der Begriff Anpassungshyperplasie umfasst demnach heute alle Wachstumsvorgänge, die als Antwort auf einen vermehrten tropen Reiz eintreten, wobei es ohne Belang ist, ob die Hyperplasie einem echten Bedarf des Organismus nachkommt oder aber ob sie lediglich die Anpassung an einen vermehrten übermässigen Wachstumsreiz darstellt. Mit dieser Neufassung des Hyperplasiebegriffes ergibt sich aber nunmehr als entscheidende Frage, aus welchen Gründen ein Gewebe auf einen tropen Reiz einmal mit einem diffusen Wachstum (= diffuse Hyperplasie), zum anderen aber mit herdförmigen Wachstumsreaktionen (= knotige Hyperplasie) antwortet. Es ist einleuchtend, dass, bei der engen Verknüpfung des hyperplastischen Wachstums mit der gesteigerten Funktion, alle Untersuchungen zur Klärung dieses grundlegenden Fragenkomplexes nicht nur die Art des Wachstumsprozesses, sondern auch die funktionelle Leistung der betroffenen Organe berücksichtigen müssen. Aus diesem Grunde sind inkretorische Organe für das Studium dieser Probleme besonders geeignet.

Ausgangspunkt und Einteilung der Arbeit

Zur Klärung der Pathogenese herdförmiger Wachstumsprozesse erscheint unter den inkretorischen Organen das Epithelkörper-

chen besonders geeignet. Während alle übrigen inkretorischen Organe aufs engste in Funktion und Wachstum untereinander verknüpft und gegenseitig abhängig sind, scheint dem Epithelkörperchen eine gewisse Sonderstellung zuzukommen. Nach unseren heutigen Kenntnissen wird die Funktion des Epithelkörperchens nicht, wie früher angenommen, direkt von einem übergeordneten hormonellen Steuerungszentrum beeinflusst. Die Regulation der hormonellen Funktion des Epithelkörperchens ist im wesentlichen abhängig von der Plasma-Ionen-Konzentration und zwar insbesondere von dem Verhältnis Calcium- zu Phosphationen. Damit gewinnen im steuernden Funktionskreis Resorptions und Exkretionsorgane, insbesondere die Niere, für die Aktivität der Epithelkörperchen eine besondere Bedeutung.

Darüberhinaus bietet das Epithelkörperchen im Unterschied zu anderen inkretorischen Organen für das Studium herdförmiger Wachstumsprozesse durch seine besondere Struktur wesentliche Vorteile. Während alle anderen inkretorischen Organe, wie etwa die Nebenniere, durch besondere zonale Gliederungen oder die Hypophyse, durch den Aufbau aus verschiedenartigen Zellelementen, die Beobachtung von Frühveränderungen im Sinne von herdförmigen oder aber diffusen Wachstumsprozessen erschweren, lassen sich am Epithelkörperchen durch seinen homogenen Aufbau frühzeitig nicht nur herdförmige Wachstumsreaktionen, sondern auch herdförmige Funktionsvorgänge klar erkennen.

Schliesslich erscheint das Epithelkörperchen für das Studium

dieses Fragenkomplexes dadurch besonders geeignet, dass, worauf noch näher einzugehen sein wird, die morphologische Funktionsdiagnostik an den Epithelkörperchenzellen besonders weit fortgeschritten ist.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist die Klärung der Pathogenese herdförmiger Wachstumsreaktionen im Epithelkörperchen. Zu diesem Zweck erschien es notwendig, den Rahmen unserer Untersuchungen möglichst weit zu spannen, damit alle wesentlichen hierfür in Frage kommenden Bedingungen mit-erfasst würden. Neben der funktionellen und strukturellen Analyse herdförmiger Wachstumsprozesse, sogenannter Epithelkörperchenadenome, der Untersuchung von Frühveränderungen und der Beurteilung des Funktionszustandes schien es uns notwendig, auch funktionelle und strukturelle Bedingungen im normalen Epithelkörperchen zu untersuchen, die möglicherweise für die formale oder kausale Genese herdförmiger Wachstumsprozesse verantwortlich sein können.

Aus diesem Grunde gliedert sich unsere Untersuchung in drei Hauptabschnitte:

- I. Das normale Epithelkörperchen, seine Struktur und Funktion, mit allen altersabhängigen Umwandlungsvorgängen, die möglicherweise für die Frage herdförmiger Wachstumsreaktionen bedeutsam sein können.

- II. Das Epithelkörperchen bei diffuser und herdförmiger Hyperplasie mit der Untersuchung der dabei ablaufenden funktionellen und strukturellen Umwandlungsvorgänge.
- III. Experimentelle Untersuchungen, die zur funktionellen Bewertung sowie zur Klärung der Frage herdförmiger Wachstumsvorgänge beitragen können.

Untersuchungsgut und Methodik

A. Menschliche Epithelkörperchen

Bei 173 Sektionsfällen wurden wahllos 280 Epithelkörperchen entnommen. Es handelt sich dabei fast durchwegs nur um die oberen Epithelkörperchen. Fixierung in 10 %-igem Formol, Einbettung in Paraffin. An ausgewählten Fällen wurden nach Formolfixation Gefrierschnitte angefertigt oder Carbowachseinbettung vorgenommen. Anfertigung von Stufenschnitten und Färbung mit Hämalaun-Eosin und nach v. Gieson bei allen Epithelkörperchen. 100 Epithelkörperchen wurden zusätzlich mit Azan nach Heidenhain sowie durch die Silberimprägnation nach Bielschowsky-Pap oder Gomöri gefärbt. An einigen Fällen wurden an Gefrierschnitten die Lipotide mit Sudan III nach Romeis oder nach Alkoholfixation Glykogen durch

die Karminfärbung nach Best, die Reaktion nach Bauer, sowie durch die PAS-Reaktion nach Hotchkiss-McManus mit und ohne Diastase-Verdauung dargestellt.

B. Experimentelle Untersuchungen

40 weisse weibliche Ratten aus institutseigener Inzucht, Ausgangsgewicht 120 - 140 g, normales Körnerfutter.

1. 13 Tieren wurde 14 Tage lang täglich 0,2 ml einer Eisen-III-Glycerophosphat-Lsg. (0,183 g / 1 ml H₂O) subcutan injiziert, anschliessend 9 Tage 2 %-ige Ammonphosphat-Lsg. als Trinkwasser ad libitum. Abschliessend erhielten die Tiere eine s.c. Injektion von 0,5 ml einer 1 %-igen Ammonphosphat-Lsg., am nächsten Tag 0,5 ml einer 2 %-igen Ammonphosphat-Lsg.. Tötung von 7 Tieren 2 Stunden nach der ersten Injektion, 5 Stunden später Tötung der restlichen Tiere. - (E 1 - E 13)

2. 13 weitere Tiere wurden wie die erste Versuchsgruppe behandelt, je 2 Tiere wurden 1, 3, 6, 7, 8, 9 Tage nach der letzten Injektion getötet. 1 Tier verstarb während des Versuchs. - (E 14 - E 26)

3. Weitere 14 Tiere wurden wie oben behandelt, erhielten jedoch 7 Tage länger die 2 %-ige Ammonphosphatinjektion. Danach wurde 1 Tier getötet (E 27). Nach insgesamt 42-tägiger Stimulierung und 27-tägiger Pause

wurde 1 Tier getötet (E 28), nach erneuter Stimulierung von 2 Tagen mit der gleichen Ammonphosphat-Lsg. 1 weiteres Tier (E 29). Nach weiterer Stimulierung von 39 Tagen durch tägliche Injektionen von 0,5 ml 2 %-iger Ammonphosphat-Lsg. verstarb 1 Tier, 2 weitere wurden getötet (E 30 - E 33). Erneute Behandlungspause von 43 Tagen, danach 14 Tage Injektionen von 0,5 ml 2 %-iger Ammonphosphat-Lsg. und 17 Tage 0,5 ml 4 %-ige Ammonphosphat-Lsg. s.c. + 0,2 ml Eisen-III-Glycerophosphat-Lsg.. Tötung von 2 Tieren (E 34 - E 35). Erneute Pause von 29 Tagen, Stimulierung von 97 Tagen Dauer durch tägliche Injektionen von 0,5 ml 4 %-iger Ammonphosphat-Lsg. s.c. abwechselnd mit 0,2 ml Eisen-III-Glycerophosphat-Lsg. s.c.. Erneute Pause von 16 Tagen, neue Stimulierung von 59 Tagen mit Steigerung der täglichen Injektionsmenge auf 5 %-ige Ammonphosphat-Lsg.. Tötung von 4 Tieren, 1 Tier verstorben (E 36 - E 40). Präparation von Trachea mit Schilddrüse, Formolfixation acht Tage, Paraffineinbettung. Serienschnitte durch den hinteren Schilddrüsenpol, bis beide Epithelkörperchen getroffen waren. Färbung mit Hämalaun-Eosin.

I. Das normale Epithelkörperchen

A. Allgemeiner Überblick

a. Struktur

Die wesentlichen strukturbestimmenden Elemente des Epithelkörperchens sind das Bindegewebe, die Gefässe und das Fettgewebe.

Das homogene Epithelkörperchenparenchym wird nur durch wenige stärkere Bindegewebssepten untergliedert, die meist entlang den grösseren Gefässen in das Parenchym einstrahlen. Ihrer Entstehung entsprechend, stehen diese Septen mit der Epithelkörperchen-Kapsel in Verbindung (Allara; Bargmann(a)). Ebenso wie die Kapsel, bestehen sie aus schmalen kollagenen Faserbündeln (Bargmann(a)), während elastische Fasern, ausser im Kapselbindegewebe, nur in der direkten Umgebung grösserer Gefässe gefunden werden können (Petersen; v. Verebély; Allara). Nach den Untersuchungen von Allara sind alle Kapillaren zwischen den Epithelkörperchenzellen von zarten argyrophilen Fibrillen umgeben. Nach Plenk können diese argyrophilen Faserbündel entweder grössere Zellgruppen umgreifen oder als Einzelfasern zwischen die Parenchymzelle einstrahlen. Während das Epithelkörperchen des Foeten keinerlei Bindegewebe enthält (Norris; Bargmann(a)), können bereits beim Neugeborenen deutliche Septierungen beobachtet werden (Kürsteiner). Bis zum zweiten Lebensjahzehnt bestehen die Septen nur aus schmalen Faserbündeln.

Mit zunehmendem Lebensalter tritt eine merkliche Verstärkung und Vergröberung des Bindegewebes ein, die jedoch nicht regelmässig beobachtet werden kann (Getzowa; Danisch(b); Herxheimer).

Die Gefässe des Epithelkörperchens treten meist an einem Hilus ein und spalten sich dann in die feineren Äste auf. Der Gefässbaum erfährt im Laufe des Lebens eine geringe, dem Bindegewebe entsprechende, Veränderung (Danisch(b)).

Fettgewebe ist im jugendlichen Epithelkörperchen gar nicht oder nur in geringem Ausmass feststellbar. Im Laufe des späteren Lebens findet sich jedoch eine deutliche Vermehrung der Fettanteile, die sowohl in band- oder inselförmiger Anordnung und auch in diffuser Verteilung auftreten kann (Benjamins; Erdheim(a); Petersen; v. Verebely; Gossmann). Die Menge des Fettgewebes kann dabei in gewisser Abhängigkeit vom Gesamternährungszustand stehen (Erdheim; Danisch(b); Wernly und Berdjis-Chamsi).

Bindegewebe, Gefässe und Fettgewebe bestimmen je nach der Stärke ihres Auftretens die Struktur und damit die Untergliederung des Epithelkörperchenparenchyms (Herxheimer; Bargmann(a)). In diesem Sinne wurde deskriptiv von Kohn und Getzowa ein ungegliederter, ein netzförmiger, ein lobulärer und ein spongiöser Bautyp des Epithelkörperchens unterschieden. Herxheimer weist jedoch darauf hin, dass diese grob-schematischen Einteilungen nur selten den wirk-

lichen Verhältnissen entsprechen.

b. Zellulärer Aufbau

Von altersher werden die Epithelkörperchenzellen aufgrund des Farbverhaltens des Zytoplasmas in verschiedene Zelltypen unterschieden (Welsh; Erdheim(a); Petersen; Getzowa; Todayo; Herxheimer; Bargmann(a)).

Seit etwa 30 Jahren ist mit zunehmender Deutlichkeit klar geworden, dass diese mittels Färbung unterscheidbaren, verschiedenen Zelltypen Ausdruck differenter Funktionsstadien der Epithelkörperchenzellen sind (Castleman und Mallory(a,b); Warren und Morgan; Bargmann(a,b); Wernly und Berdjís-Chamsi; Rucart und Champy; Rucart; Engfeldt; Eger und v. Lessen; Sandritter und Mitarbeiter; Eder und Hartl).

Mit geringen Unterschieden beziehen sich alle diese Arbeiten auf die vier wesentlichen Haupttypen von Epithelkörperchenzellen:

1. die dunkle Hauptzelle,
2. die helle Hauptzelle,
3. die wasserhelle Zelle,
4. die eosinophile Zelle.

In der Zuordnung bestimmter Funktionszustände zu diesen Zelltypen haben insbesondere die neuesten Untersuchungen mit experimentellen, zytologischen und histochemischen Methoden wesentliche Fortschritte gebracht. Es hat sich

gezeigt, dass die dunklen Hauptzellen funktionell ruhende Zellen darstellen. Bei gesteigerter Aktivität, mit Ausschüttung des Parathormons, vergrössert sich das Zytoplasma und hellt sich auf, sodass das Zustandsbild der hellen Hauptzelle erreicht wird. Starke Anforderungen an die Epithelkörperchenzelle mit weiterer Funktionssteigerung führen zum Bild der sogenannten wasserhellen Zelle. Die grosse wasserhelle Zelle stellt dabei den Endzustand einer stark gesteigerten Zellaktivität dar, was zur Erschöpfung der Zelleistungsfähigkeit führen kann. Übereinstimmend wird von all diesen Autoren die eosinophile Zelle für eine funktionell inaktive Zellform gehalten. Auf das Problem der Zelleistung der eosinophilen Zelle wird später noch näher einzugehen sein.

Das normale Epithelkörperchen besteht in der überwiegenden Mehrzahl aus dunklen Hauptzellen, wobei bei jüngeren Individuen die helle Hauptzelle überwiegen soll (Noodt; Herxheimer Bargmann(a); Wernly; Eger und v. Lessen). Die wasserhelle Zelle dagegen ist meist nur vereinzelt oder in kleinen Zellgruppen anzutreffen. Auch diese Zellart soll im jugendlichen Alter relativ häufig vorkommen (Noodt; Herxheimer; Eger und v. Lessen). Die eosinophilen Zellen aber, die, ähnlich den wasserhellen Zellen, einzeln und in Gruppen auftreten, nehmen erst im Laufe des Lebens an Zahl zu (Welsh; Schall; Koopmann; Danisch(a); Herxheimer; Ishikawa; Hamperl; Wernly und Berdjis-Chamsi; Eger und v. Lessen).

Kurz erwähnt werden soll noch das Auftreten von homogenem Eiweiss in Form von Kolloid, sowohl als kleine Tröpfchen als auch in grösseren Zysten, was nach Bargmann(a) als Produkt einer sekretorischen Leistung der Epithelkörperchenzelle anzusehen ist. Mit zunehmendem Lebensalter wird eine deutliche Vermehrung des Kolloids beobachtet (Erdheim(a); Danisch(b)).

B. Eigene Untersuchungen

Aus unserem Untersuchungsgut wurden 130 Normalfälle ausgewählt, die nach den zurzeit gültigen Erkenntnissen frei von pathologischen Veränderungen oder anderen krankhaften Einflüssen sind.

a. Struktur

Zur Beurteilung des B i n d e g e w e b e s haben wir in Grob- und Feinstruktur unterschieden. Als Grobstruktur wurden dabei alle kollagenen (v. Gieson-positiven) sowie die stärkeren Azan-positiven Fasern bezeichnet, während als Feinstruktur lediglich die argyrophilen Fasern aufgefasst wurden. Um die Verteilung und die Stärke der Grobstruktur näher zu untersuchen, haben wir 4 Stufen unterschieden:

Stufe 1: Geringe, jedoch deutliche Bindegewebsvermehrung entlang den Gefässen, besonders im Bereich kleiner Arterien und Arteriolen; dadurch tritt stellenweise eine feinlobuläre Parenchymgliederung ein.

Stufe 2: Auftreten feiner Septen, durch die eine beginnende lobäre Untergliederung bewirkt wird.

Stufe 3: Entwicklung mittlerer und grober Septen mit stärkerer lobärer Parenchymuntergliederung.

Stufe 4: Sehr starke Bindegewebsvermehrung in Form zahlreicher Septen mit weitgehender oder völliger Aufgliederung des gesamten Epithelkörperchens.

Das Auftreten dieser vier Stufen einer Bindegewebsvermehrung und Septenbildung zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit (s. Abb. 1). Zum Zeitpunkt der Geburt sind alle Epithelkörperchen bindegewebsfrei. Bereits zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr ist jedoch nur noch die Hälfte der untersuchten Epithelkörperchen ohne eine deutliche Bindegewebsvermehrung. Bis zum 30. Lebensjahr zeigen nur noch ein Drittel aller Fälle keine stärkere Bindegewebsvermehrung, während in der Folgezeit, abgesehen von geringfügigen Schwankungen, dieser Prozentsatz auch bis zum hohen Lebensalter anzutreffen ist. Im frühkindlichen Lebensalter treten in rasch zunehmendem Masse schwache Bindegewebsvermehrungen (Stufe 1) ein, sodass bis kurz nach dem 10. Lebensjahr bereits fast 40 % aller Fälle eine schwache Bindegewebsvermehrung (Stufe 1) aufweisen. In den folgenden Lebensjahren sinkt dagegen die Zahl der Fälle mit schwacher Bindegewebsvermehrung etwa parallel dem Kurvenverlauf der bindegewebsfreien Epithelkörperchen ab, sodass in den späteren Lebensjahren bis zum

hohen Lebensalter etwa 15 % bis 20 % aller Epithelkörperchen diese schwache Bindegewebsvermehrung zeigen. Eine stärkere Bindegewebszunahme (Stufe 2) findet sich erst ab 10. Lebensjahr. Die Zahl dieser Fälle nimmt dann rasch zu, um etwa mit dem 40. Lebensjahr einen Höhepunkt zu erreichen, während in den späteren Lebensjahren der Anteil wieder leicht absinkt. Noch stärkere Bindegewebsvermehrungen (Stufe 3, s. Abb. 2) beginnen erst mit dem 20. Lebensjahr, nehmen ebenfalls rasch an Häufigkeit zu und zeigen nach dem 40. Lebensjahr eine etwas stärkere prozentuale Abnahme. Die stärksten Bindegewebsvermehrungen (Stufe 4) dagegen finden sich erst ab 30. Lebensjahr und sind in den höheren Jahrzehnten etwa in 8 % der Fälle zu beobachten. In den höchsten Altersgruppen ist diese stärkste Bindegewebsvermehrung nicht mehr zu beobachten.

Es ergibt sich also, dass mit zunehmendem Lebensalter eine immer stärkere Septierung des Epithelkörperchens durch Bindegewebe eintritt. In den höheren Altersstufen zeigt sich aber darüberhinaus noch eine Besonderheit. Denn es ist, wie der Kurvenverlauf erkennen lässt, auffallend, dass die beiden stärksten Grade der Bindegewebsvermehrung im höchsten Alter deutlich zurückgehen (besonders auffällig bei der Stufe 3). Stufe 2 zeigt dagegen nur einen ganz geringen Rückgang in der prozentualen Häufigkeit, während im höheren Lebensalter sowohl die bindegewebsfreien, stärker noch die schwachen Bindegewebsseptierungen (Stufe 1), wieder ansteigen.

Auf die Erklärung dieser besonderen Erscheinung kommen wir bei der Besprechung des Fettgewebes noch zurück.

Die Feinstruktur (argyrophile Fasern) zeigt dagegen, im Unterschied zur Grobstruktur, keine altersabhängige Veränderung. Trotzdem ist das argyrophile Fasernetz in den Epithelkörperchen keinesfalls regelmässig immer in gleicher Form ausgebildet, sondern zeigt sehr deutliche Unterschiede. Nach unseren Beobachtungen hängt die Darstellung argyrophiler Fasern weitgehend vom Funktionszustand des umgebenden Parenchyms ab. In Epithelkörperchen, die im wesentlichen aus dicht nebeneinander liegenden, dunklen Hauptzellen bestehen, sind nur wenig argyrophile Fibrillen darstellbar, wobei auffallend ist, dass auch die argyrophil versilberbaren Kapillarwände hier nicht deutlich zur Beobachtung kommen. Dagegen findet sich in Epithelkörperchen-Abschnitten mit überwiegend hellen Hauptzellen eine kräftige Versilberung der hier meist entfalteten Kapillarnetze (s. Abb. 3). Deutlich anders verhält sich die Feinstruktur, sobald die Epithelkörperchenzellen zu wasserhellen Zellen umgewandelt sind. Hier finden sich sowohl kräftigere argyrophile Faserbündel (nicht nach v. Gieson darstellbar), die zumindest zum Teil als komprimierte oder kollabierte Kapillaren zu deuten sind. Darüber hinaus kann man jedoch auch zwischen den einzelnen wasserhellen Zellen deutliche Einzelfaserumspinnung um jede von ihnen beobachten (s. Abb. 4). Diese Umspinnung ist jedoch nicht, worauf besonders geachtet wurde, mit einer hier verstärkt auftretenden Versilberung der

Zellmembranen zu verwechseln. Auffälligerweise ist diese Einzelfaserumspinnung häufig bei wasserhellen Zellen dann nicht zu beobachten, wenn das gesamte Epithelkörperchen aus diesem Zelltyp besteht. Aus diesem Grunde möchten wir mit einer Deutung der verschiedenen Feinstrukturbilder vorläufig zurückhaltend sein.

Die Anordnung des F e t t g e w e b e s im Epithelkörperchen wechselt ausserordentlich stark. Zum Teil finden sich lediglich subkapsulär angeordnete Fettgewebsinseln, zum Teil strahlen sie in Form von Bändern in das Parenchym ein. In anderen Fällen findet sich jedoch Fettgewebe sowohl diffus zwischen den Parenchyballen als auch in Form von runden kleinen Fettgewebsbezirken. Eine Aufschlüsselung nach bestimmten Typen gelang nicht. Dagegen zeigt sich zwischen der Stärke des Auftretens des Fettgewebes und dem Alter eine eindeutige Beziehung. Mit dem 10. Lebensjahr beginnend, finden sich in den Epithelkörperchen immer mehr und an Stärke zunehmend grössere Fettgewebsanteile (s. Abb. 5). Durch diese zunehmenden Fettgewebsanteile tritt eine starke Untergliederung des Epithelkörperchengewebes ein (s. Abb. 6). Die zum Teil besondere strukturelle Anordnung gab uns den Hinweis, dass mit zunehmendem Fettgewebe, das durch die Aufnahme von Fett in Mesenchymzellen des Epithelkörperchens zustande kommt, Veränderungen in der bindegewebigen Septierung des Epithelkörperchens auftreten. Es hat sich gezeigt, dass durch zunehmenden

Umbau in Fettgewebe die Septen nicht mehr in Form von Bindegewebssträngen vorliegen, sondern in Fettgewebsbänder umgewandelt werden können. Aus der Abbildung 7 geht hervor, dass eine solche Verminderung starker Bindegewebssepten in den höheren Lebensaltern auf die Umwandlung dieser Septen in Fettgewebe zurückzuführen ist.

b. Zelltypen und Funktionszustand

Für die Beurteilung des Funktionszustandes unserer Normalfälle ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei um sogenannte Normalfälle aus dem Obduktionsgut eines pathologischen Institutes handelt. Zur Beurteilung der Aktivität haben wir bei der Analyse acht Einzelaktivitätsstufen unterschieden, die dann zu drei Hauptgruppen zusammengefasst wurden.

1. Schwache Aktivität: Überwiegend dunkle Hauptzellen.
2. Mittlere Aktivität: Vorhandensein von dunklen und hellen Hauptzellen.
3. Starke Aktivität: Vorherrschen von hellen und wasserhellen Zellen.

Bei den Fällen, in denen jeweils mehrere Epithelkörperchen zur Beurteilung zur Verfügung standen, stellt die Klassifizierung einen Mittelwert aus dem Zustandsbild der verschiedenen Epithelkörperchen dar. In fast ein Drittel der Fälle, bei denen mehrere Epithelkörperchen vorlagen, konnten wir nämlich beobachten, dass in den einzelnen relativ starke unterschiedliche Funktionszustände vorlagen. Etwa 60 %

aller Fälle wiesen einen mittleren Aktivitätszustand auf, 25 % zeigten eine schwache Aktivität; nur in 15 % wurde ein starker Funktionszustand beobachtet. In den einzelnen Altersstufen zeigten sich beträchtliche, bemerkenswerte Unterschiede in der durchschnittlichen Aktivität der Epithelkörperchen (s. Abb. 8). Die Hälfte aller frühkindlichen Fälle wies eine starke Aktivität auf, die andere Hälfte eine mittlere Aktivität. Schwache Aktivitäten haben wir bei Fällen, die aus der Wachstumsperiode stammen, nicht beobachtet. Erst zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr, wo die Zahl unserer Beobachtungen sich häuft, fanden sich etwa in einem Drittel aller Fälle schwache Aktivitäten. In den folgenden Lebensjahren bewegt sich der Prozentsatz etwa in dieser Höhe. Die starken und mittleren Aktivitäten zeigen dagegen nach dem frühkindlichen Lebensalter eine wesentliche Veränderung. Der Prozentsatz der starken Aktivitäten nämlich sinkt bis etwa zum 40. Lebensjahr hin laufend ab, um dann ungefähr in der endgültigen Höhe von 15 % der Fälle in den folgenden Altersgruppen zu verbleiben. Die mittlere Aktivität dagegen zeigt nach anfänglichem Absinken etwa um das 20. Lebensjahr einen beginnenden Anstieg, sodass ab der Hälfte des Lebens ungefähr 60 % unserer Fälle diese Aktivitätsstufe aufweisen.

Von besonderem Interesse erschien uns nun die Frage, ob die verschiedenen funktionellen Zustandsbilder gleichmäßig im gesamten Epithelkörperchen zu finden sind, oder

aber ob bereits beim normalen Organ deutliche herdförmig-funktionelle Reaktionen zum Ausdruck kommen. Bereits bei der ersten Durchsicht des Untersuchungsgutes zur Bestimmung der Aktivitätszustände wurde beobachtet, dass nur eine verhältnismässig geringe Zahl der Epithelkörperchen ein nahezu gleichförmiges Zell- und Funktionsbild aufweist. Der grösste Teil der Epithelkörperchen dagegen zeigt ein Nebeneinander von Zellen verschiedener Aktivitätsstufen, wobei jedoch meist eine Zellart eindeutig überwiegt. In einem grösseren Prozentsatz beobachteten wir jedoch, dass auffallend scharf umschriebene Zellgruppen mit deutlich unterschiedlich funktioneller Reaktion vorliegen können (s. Abb. 9). Die Tatsache, dass kindliche Epithelkörperchen überwiegend diffuse Reaktionen zeigten, veranlasste uns, die verschiedenen Reaktionsstufen in Gruppen aufzuteilen und ihre Altersbeziehung zu untersuchen. Wir haben drei Gruppen unterschieden:

Diffuse Reaktion,

wenn ein gleichförmiger Funktionszustand,
gleich welcher Aktivitätsstufe, im gesamten
Parenchym vorliegt.

Herdförmige Reaktion,

wenn umschriebene Zellgruppen eine eindeutig
andere, am Zellbild beurteilte, Aktivitäts-
stufe aufweisen.

Intermediäre Reaktion,

wenn weder eine gleichförmig funktionelle

Reaktion noch ausgesprochen abgegrenzte
herdförmige Funktionszustände erkennbar
sind.

Es zeigt sich, dass die beim Epithelkörperchen des Kindes und Jugendlichen vorherrschende diffuse Reaktionsform mit fortschreitendem Alter rasch abnimmt (s. Abb. 10). Sie ist ab 30. Lebensjahr nur noch in durchschnittlich einem Viertel der Fälle aufzufinden und sinkt im hohen Alter noch weiter ab. Umgekehrt nimmt die intermediäre Reaktionsform mit fortschreitendem Lebensalter prozentual stark zu, so dass sie zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr in über zwei Dritteln der Epithelkörperchen anzutreffen ist. Die herdförmige Reaktion tritt erstmalig zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auf. Ab 4. Jahrzehnt nimmt sie prozentual deutlich zu und ist ab 50. Lebensjahr in etwa einem Drittel der Epithelkörperchen feststellbar. Entsprechend ist im gleichen Zeitraum die intermediäre Reaktionsform abgesunken, kann allerdings bis ins hohe Lebensalter immer noch bei 40 % der Epithelkörperchen beobachtet werden.

Besonders auffallend ist die auch schon in der Literatur (s. Allgemeiner Überblick) beschriebene altersabhängige Beziehung der eosinophilen Zellen. Die im Epithelkörperchen verstreut vorkommenden eosinophilen Einzelzellen werden in höherem Lebensalter häufiger angetroffen.

Von besonderem Interesse ist, aus Gründen, auf die wir später noch zu sprechen kommen, das Verhalten der sogenannten eosinophilen Komplexe. Dabei handelt es sich um grössere Gruppen zusammenliegender eosinophiler Zellen, deren Auftreten im histologischen Präparat sehr markant ist und deshalb seit langem besondere Beachtung gefunden hat.

Unsere eigenen Ergebnisse hierzu werden im Abschnitt II gesondert dargestellt.

C. Besprechung und Zusammenfassung

Das Verhalten des Bindegewebes im Epithelkörperchen ist bereits von Getzowa und Danisch(b) untersucht worden, die eine Zunahme im Alter betonen, wobei Danisch(b) besonders auf eine Vermehrung des perivaskulären Bindegewebes hinweist. Herxheimer dagegen schränkte diese Feststellungen dahingehend ein, dass zwar im Alter vermehrt Bindegewebe im Epithelkörperchen zu finden sei, dass jedoch nur ein Fünftel der Epithelkörperchen der Erwachsenen eine starke bindegewebige Untergliederung aufweisen.

Unsere eigenen Untersuchungen haben gezeigt, dass es hierbei notwendig ist, zwischen der sogenannten G r o b - s t r u k t u r , die aus kollagenen Faserbündeln besteht und der sogenannten Feinstruktur aus argyrophilen Fibrillen,

zu unterscheiden. Nach unseren Befunden ergibt sich eine eindeutige altersabhängige Vermehrung der kollagenen Fasern, meist in Form einer septalen Untergliederung, wobei die prozentuale Häufigkeit in unserem Untersuchungsgut mit den von Herxheimer erhobenen Befunden übereinstimmt. Daraus folgt, dass wir, ähnlich wie Schall, eine mit dem Alter zunehmende, durch die septale Gliederung bedingte, Zerlegung des ursprünglich homogenen Epithelkörperchenparenchyms beobachten konnten, mit der Einschränkung, dass dies etwa nur in 20 % der Fälle in ausgeprägter Form der Fall war.

Im Unterschied dazu sind Veränderungen der F e i n - s t r u k t u r , d.h. der argyrophilen Fasernetze, keine direkte Folge eines Alterungsprozesses. Die Angaben von Allara, dass alle Epithelkörperchenzellen von argyrophilen Fasern umspinnen seien, können wir nicht bestätigen. Ebenso wie Plenk, fanden wir, dass die argyrophilen Faserbündel entweder nur grössere Zellgruppen umgreifen oder aber als Einzelfasern zwischen die Parenchymzellen einstrahlen und diese umspinnen können, wobei wir eine deutliche Beziehung zum jeweiligen Funktionszustand der Zellen für wahrscheinlich erachten.

Die Beobachtung, dass viele Epithelkörperchen ausserordentlich reichlich F e t t g e w e b e enthalten, hat zu zahlreichen Untersuchungen über die Ursache dieser Fetteinlagerungen geführt. Während Benjamins, Erdheim(a),

Petersen, v. Verebely, Gossmann vor allem die Zunahme des Fettgewebes im Alter beobachteten, stellen Erdheim(a), Danisch(b) und Wernly und Berdjis-Chamsi in den Vordergrund, dass das Fettgewebe im Epithelkörperchen im wesentlichen vom Gesamternährungszustand abhängt, während diese Annahme von Schall dagegen abgelehnt wird. Nach Herxheimer entspricht die Stärke der Fettgewebsentwicklung etwa dem Grad der Bindegewebsmenge, von dem das Epithelkörperchen durchzogen ist, wie auch Schall hervorhebt.

Unsere eigenen Untersuchungen haben gezeigt, dass, rein statistisch, mit zunehmendem Lebensalter auch die Menge der Epithelkörperchen mit starkem Fettgewebe deutlich zunimmt. Dabei können wir die Annahme von Herxheimer bestätigen, dass die Ausbildung des Fettgewebes im Zusammenhang mit der Entwicklung der septalen Untergliederung des Epithelkörperchens steht. Dies gilt jedoch nicht uneingeschränkt, da wir zusätzlich festgestellt haben, dass bei extremen Graden von Fettgewebsentwicklung die stärkeren Bindegewebssepten in Fettgewebe umgebaut werden und somit nicht mehr nachweisbar sind. Mit dieser Beobachtung stehen wir in Übereinstimmung mit Bargmann. Dadurch erklärt sich die Tatsache, dass in hohen Altersgruppen die starke septale Untergliederung der Epithelkörperchen kaum mehr nachweisbar ist. Es handelt sich hierbei jedoch nur um einen scheinbaren Verlust. Diese Feststellung scheint uns deshalb besonders wesentlich, weil hier die bandförmige Aus-

breitung des Fettgewebes Ausdruck der septalen Aufgliederung des Epithelkörperchens ist. Der Annahme von Zuckerlandl, dass die stetige Zunahme des Fettgewebes mit fortschreitendem Alter Ausdruck einer Altersinvoluktion des Epithelkörperchens, ähnlich wie beim Thymus, sei, können wir nicht zustimmen, da wir festgestellt haben, dass auch das Epithelkörperchen in hohem Lebensalter zu stärksten Aktivitätssteigerungen befähigt ist. Ähnlich wie Herxheimer, müssen auch wir gegenüber der Annahme von Wernly und Berdjis-Chamsi, dass die Einlagerung des Fettgewebes im wesentlichen Ausdruck einer allgemeinen Adipositas sei, betonen, dass selbst Fälle mit hochgradiger Kachexie starke Fettgewebseinlagerungen im Epithelkörperchen aufweisen können. Dass die "Verfettung" des Epithelkörperchens, ähnlich wie die Lipomatose des Pankreas, im Zusammenhang mit dem allgemeinen Ernährungszustand steht, ist ausser Zweifel, jedoch möchten wir im Unterschied zu Wernly und Berdjis-Chamsi den engen Zusammenhang mit der Entwicklung aus bindegewebigen Strukturen besonders in den Vordergrund stellen. Auf die Tatsache, dass die Menge des Fettgewebes ebenso wie die Stärke des Bindegewebes, mit der Höhe des Funktionszustandes des Epithelkörperchens in Zusammenhang steht, werden wir noch im Abschnitt II ausführlich zu sprechen kommen.

Bei den Untersuchungen über die F u n k t i o n des normalen Epithelkörperchens, die aus der Bewertung des jeweiligen Zellfunktionszustandes erfolgte, kam es uns

darauf an, nicht nur einen allgemeinen Überblick über das normale Verhalten zu gewinnen, sondern die verschiedenen Funktionsstärken aufgeschlüsselt zu beurteilen. Während Noodt, Herxheimer, Bargmann(a), Wernly und Berdjis-Chamsi und Eger und v. Lessen übereinstimmend angeben, dass die Mehrzahl der Epithelkörperchen aus dunklen Hauptzellen besteht, d.h. also, sich im Stadium einer funktionell geringeren Aktivität befindet, sollen nach den eben genannten Autoren bei jüngeren Individuen helle Hauptzellen überwiegen, d.h. also stärkere Aktivitäten vorliegen.

Da unsere eigenen Untersuchungen einen genaueren Überblick über das funktionelle Verhalten der verschiedenen Aktivitätsstufen in den einzelnen Altersgruppen ermöglichen, lassen sich diese allgemeinen Angaben, wie folgt, präzisieren.

Beim Jugendlichen findet sich zum Zeitpunkt des Wachstums fast kein Epithelkörperchen mit schwacher Aktivität; etwa je zur Hälfte bestehen starke und mittlere Aktivitätszustände. Nach dem Wachstumsalter dagegen zeigt die Mehrzahl der Epithelkörperchen schwache und mittlere Aktivitäten, während die Anzahl der Epithelkörperchen mit starker Aktivität nur noch in einem geringen Prozentsatz anzutreffen ist. Wir halten es aber für wichtig, hier festzustellen, dass bei Anforderungen an das Epithelkörperchen, worauf wir noch eingehend zu sprechen kommen, auch im höchsten Lebensalter jeder Aktivierungsgrad auftreten kann.

Von besonderem Interesse für unsere späteren Untersuchungen ist dabei das Ergebnis, dass nur im jugendlichen Epithelkörperchen in der Mehrzahl der Fälle eine gleichmässige, alle Zellen betreffende, Aktivierung zu beobachten ist, d.h. also, dass das Epithelkörperchen funktionell diffus reagiert. Es ist festzustellen, dass mit zunehmendem Lebensalter umschriebene Bezirke im Epithelkörperchen funktionell andersartig reagieren, d.h. also, herdförmig-funktionelle Reaktionen auftreten. Die genaue prozentuale Aufschlüsselung weist darauf hin, dass diese Verschiebung von der diffusen zur herdförmig-funktionellen Reaktion nur in einem kleineren Prozentsatz der Fälle auftritt, sodass es sich hier nicht um eine generelle altersabhängige Erscheinung handeln kann. Auf die Erklärung dieses Phänomens werden wir später noch ausführlich zurückkommen, wobei wir jedoch jetzt bereits darauf hinweisen wollen, dass sich eine auffällige Parallele des Auftretens der herdförmigen Reaktionen zum Auftreten der septalen Untergliederung des Epithelkörperchenparenchyms ergibt.

Zusammenfassend ergeben sich aus der Untersuchung der normalen Epithelkörperchen folgende Punkte, die hinsichtlich Strukturumbau und funktionellem Verhalten für die spätere Besprechung herdförmiger Wachstumsreaktionen von Bedeutung sein können:

1. Bindegewebe und Fettgewebe im Epithelkörperchen erfahren im Laufe des Lebens eine ständige Zunahme.

2. Durch diese Vermehrung von Fett- und Bindegewebe unterliegt das Epithelkörperchenparenchym einer zunehmenden Untergliederung.
3. Während im jugendlichen Alter zum Zeitpunkt des Wachstums das Epithelkörperchen eine starke Aktivität aufweist, finden sich im normalen Epithelkörperchen des Erwachsenen durchschnittlich nur eine mittlere und schwache Aktivität.
4. Das Epithelkörperchen des Jugendlichen weist überwiegend einen gleichmässigen Funktionszustand auf (diffuse Reaktion), während sich in höherem Lebensalter zunehmend auch herdförmig-funktionelle Reaktionen anfinden.

II. Das Epithelkörperchen bei diffuser und herdförmiger Hyperplasie

A. Allgemeiner Überblick

Es kann als weitgehend gesichert gelten, dass die Funktion des Epithelkörperchens im Gegensatz zu zahlreichen anderen inkretorisch aktiven Organen nicht durch ein direkt übergeordnetes hormonelles Zentrum reguliert wird (s. Tonutti, s. Wernly). Das gilt insbesondere für den früher angenommenen parathyreotropen Wirkstoff der Hypophyse, dessen Vorkommen durch die neuesten Arbeiten widerlegt ist (Anselmino und Hoffmann; Greep; Eger und Gothe). Dagegen können sowohl die Hypophyse, die Nebennieren sowie die Keimdrüsen indirekt Einfluss auf die Funktion des Epithelkörperchens nehmen (Greep; Simpson und Mitarbeiter; Törnblom; Engfeldt) und zwar auf dem Wege einer Beeinflussung des Mineralstoffwechsels.

Durch die grundlegenden Arbeiten von Albright und seiner Schule ist die Stellung des Epithelkörperchens im zugehörigen Funktionskreis und seine Steuerung in überzeugender Weise klargestellt worden. Das System Epithelkörperchen, Knochen und Ausscheidungsorgane, in dessen Mittelpunkt das ausschlaggebende Gleichgewicht von Calcium- zu Phosphationen steht, ist in sich aufs engste miteinander verknüpft, wobei die Resorptionsorgane als zusätzliches, insbesondere in pathologischen Fällen bedeutungsvolles,

Wirkungsmoment zur Geltung kommen können. Nachdem von Albright und Mitarbeitern die funktionelle Koppelung dieser Organe gezeigt worden war, ist damit der Schlüssel zum Verständnis für eine Vielzahl von Krankheitsvorgängen gegeben, die alle zu einer Überfunktion des Epithelkörperchens führen können. Im Vordergrund stehen die Erkrankungen der Ausscheidungsorgane, der Nieren. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass fast gesetzmässig bei den meisten schwereren und lange bestehenden Nierenerkrankungen, mit Störung der Ionenausscheidung, Leistungssteigerungen der Epithelkörperchen beobachtet werden können (McCallum; Bergstrand; Vines; Radnai; Pappenheimer und Wilens; Castleman und Mallory(b); Gilmour und Martin; Ohntrup; Wernly und Berdjis-Chamsi; Tuschtschenko; Fritz und Birnes; Eger und v. Lessen; Pollak und Mitarbeiter).

Andererseits können auch stärkere Beeinträchtigungen von Seiten der Resorptionsorgane, wie sie bei der Sprue, der Pankreatitis oder langdauernden Gallengangverschlüssen vorliegen, zu Aktivierungen der Epithelkörperchen führen (s. Wernly; Easson und Mitarbeiter; Steiger).

Bei der Bedeutung des Skelettsystems als Mineraldepot des Körpers ist es verständlich, dass jede tiefergreifende Veränderung, insbesondere mit Mobilisierung von Calcium- und Phosphationen, gleichfalls zu Epithelkörperchen-Überfunktion führen muss. Dies gilt besonders für die Osteomalazie, Leukämien oder für bevorzugt ins Knochensystem

metastasiernede Geschwülste (Erdheim(b); Albright und Reifenstein; Wernly und Berdjis-Chamsi; Martin und Rutishauser; Cosgrove und La Tourette; Snapper und Mitarbeiter; Uehlinger; Plimpton und Gellhorn; Sèze und Mitarbeiter).

Der entscheidende Fortschritt, der durch die Kenntnis dieses Funktionskreises vermittelt wurde, liegt in der Tatsache, dass funktionell, und damit auch klinisch, im Rahmen jeder Störung dieses Systems das Symptom der Überfunktion des Epithelkörperchens, der Hyperparathyreoidismus, als gemeinsames Merkmal angesehen werden kann. In folgerichtiger Anwendung dieser Erkenntnisse haben Albright und seine Schule die klinisch entscheidende Konsequenz gezogen, zwischen denjenigen Steigerungen der Epithelkörperchen-Funktion, die auf eine erfassbare Erkrankung eines der Organe des Funktionskreises zurückzuführen sind und d e r Überfunktion des Epithelkörperchens, für die keine fassbare Ursache vorliegt, zu unterscheiden. Erstere Form wird heute allgemein als sekundärer Hyperparathyreoidismus, die andere als primärer Hyperparathyreoidismus bezeichnet. Für die vorliegende Untersuchung entscheidend - und nur darauf wollen wir uns beschränken - ist die Frage, welche Veränderungen am Epithelkörperchen zu beobachten sind, ob Unterschiede festzustellen und wie sie zu bewerten sind. Die ersten grundlegenden Arbeiten gehen bereits auf Erdheim(a,b) zurück. Erdheim(b) berichtete 1907 über mehrere Fälle mit Osteomalazie, bei denen er bei einigen

Epithelkörperchen Vergrößerungen beobachten konnte, in denen zahlreiche umschriebene "Wucherungsherde" feststellbar waren. McCallum entdeckte schon 1905, dass an einem an Urämie verstorbenen Patienten eines von drei untersuchten Epithelkörperchen stark vergrößert war, wobei er bereits damals die Ansicht aussprach, dass die Epithelkörperchen-Vergrößerung als kompensatorische Folge der Urämie aufzufassen sei. Unter dem Eindruck der Entdeckung von McCallum untersuchte Bergstrand (1921) an 70 Fällen das Epithelkörperchen-Gewicht und fand eine eindeutige Gewichtssteigerung der Epithelkörperchen bei Nierenerkrankungen. Histologisch handelte es sich dabei um Hyperplasien aus wasserhellen Zellen, während eosinophile Zellen nur in geringer Zahl anzutreffen waren. Mit diesen Beobachtungen, die in der Folgezeit durch Arbeiten von Castleman und Mallory(a,b), sowie Ohntrup, systematisch unterbaut und auch durch eine Reihe Einzelbeobachtungen ergänzt wurden, konnten die Epithelkörperchen-Veränderungen bei der Krankheitsgruppe, die heute als sekundärer Hyperparathyreoidismus bezeichnet wird, näher umrissen werden. Das Zellbild bei dieser Form der Epithelkörperchen-Hyperplasie, die im wesentlichen durch Nieren- und Knochenkrankungen ausgelöst wird, ist weitgehend abhängig von der Stärke und Dauer des auf das Epithelkörperchenparenchym einwirkenden Reizes. Das Zellbild wandelt sich dabei entweder zu hellen Hauptzellen oder sogar wasserhellen Zellen um (Bergstrand; Castleman und Mallory(b); Ohntrup;

Wernly und Berdjis-Chamsi; Fritz und Birnes; Eger und v. Lessen; Pollak und Mitarbeiter).

Bereits Castleman und Mallory(b), und später Wernly und Berdjis-Chamsi stellten in systematischen Untersuchungen fest, dass bei dieser als sekundäre Hyperplasie bezeichneten Epithelkörperchen-Veränderung zwei unterschiedliche Wachstumsprozesse vorliegen können (s. Wernly). Bei der einen Form erfolgt unter dem tropen Reiz eine gleichmässige Umwandlung aller Zellen des Epithelkörperchens in helle oder wasserhelle Zellen, bei gleichzeitiger Vergrösserung des gesamten Organs (= diffuse Hyperplasie). Bei der anderen Form dagegen sollen wasserhelle Zellen nur in geringer Zahl anzutreffen sein, dagegen sind in allen Teilen des Epithelkörperchens Wachstumszentren zu beobachten - wie sie bereits Erdheim(b) beschrieb -, die zu kleineren oder grösseren Adenomen heranwachsen. Wernly spricht in diesem Fall von einer knotigen oder mikroadenomatösen Hyperplasie. Diese herdförmige Hyperplasie, die Erdheim(b) bei einer Osteomalazie als Grundkrankheit beobachtet hatte, ist auch von Hohlbaum, Todayo, Maresch, und später Ritter, Danisch(b) sowie Herxheimer festgestellt worden. Auch Castleman und Mallory(b) beobachteten ebenfalls bei der Untersuchung nephrogener Epithelkörperchen-Hyperplasien mehrmals mikroadenomatöse Formationen.

In klarem Gegensatz dazu wird seit Albright und Mitarbeitern sowie Castleman und Mallory(a) der primäre Hyperparathyreoidismus gestellt. Als klassischer Vertreter dieser Krankheitsgruppe wird die v. Recklinghausen'sche Krankheit angesehen, die mit den erstmals einwandfrei von Erdheim(a) im Jahre 1903 beobachteten Epithelkörperchen-Adenomen einhergeht. Seit dieser Erstbeschreibung sind die Epithelkörperchen-Adenome in zahlreichen Einzelbeobachtungen, besonders aber auch in systematischen Reihenuntersuchungen, ausführlich beschrieben worden (Hofheinz; Albright und Mitarbeiter (1934 - 38); Castleman und Mallory(b); Warren und Morgan; Meisel; Washburn; Wernly und Berdjis-Chamsi; Norris(b); Black und Ackermann; Castleman und Cope; Marshall und Lamphier; Castleman, B.; Sommers und Young; Woolner und Mitarbeiter; Bogdonoff; Cope und Mitarbeiter).

Während beim sekundären Hyperparathyreoidismus die Epithelkörperchen-Hyperplasie als reaktive Vergrößerung des Epithelkörperchens auf eine vermehrte Anforderung aufgefasst wird, betonen Albright und seine Schule, und nach ihnen viele andere Autoren, dass beim primären Hyperparathyreoidismus die Mehrfunktion des Epithelkörperchens nicht durch eine anderweitige Störung im Funktionskreis ausgelöst wird, sondern dass allein das Epithelkörperchen die führende Rolle spielt. Das Epithelkörperchen-Adenom wird hierbei ausdrücklich als autonome Wachstumsbildung aufgefasst und gegen die Hyperplasie abgegrenzt. Eine völlig neue Sachlage

entstand durch die Beobachtung von Albright und Mitarbeitern (1934), dass das Krankheitsbild eines sogenannten primären Hyperparathyreoidismus mit all seinen klinischen Folgen auch dann vorliegen kann, wenn in den Epithelkörperchen kein Adenom auftritt, sondern eine diffuse Vergrößerung aller vier Epithelkörperchen, die gleichmässig aus wasserhellen Zellen bestehen ("Water Clear Cell Hyperplasia"). Eine weitere Ergänzung des Krankheitsbildes des primären Hyperparathyreoidismus brachten die jüngsten Beobachtungen von Cope, Keynes, Roth und Castleman, die diesen Symptomenkomplex auch dann beobachteten, wenn im Epithelkörperchen eine diffuse Hyperplasie aus Hauptzellen vorlag ("Primary Chief-Cell Hyperplasia"). In Beantwortung der oben gestellten Frage, welche histologischen Veränderungen an den Epithelkörperchen sich beim sogenannten primären und sekundären Hyperparathyreoidismus, also den Überfunktionen des Epithelkörperchens, finden, lässt sich zusammenfassend Folgendes feststellen:

- Primärer Hyperparathyreoidismus
1. Diffuse Hyperplasie aus wasserhellen Zellen - "Water Clear Cell Hyperplasia".
 2. Diffuse Hauptzellhyperplasie - "Chief-Cell Hyperplasia".
 3. Adenome.

- Sekundärer Hyperparathyreoidismus
1. Diffuse Hyperplasie aus wasserhellen Zellen.
 2. Diffuse Hyperplasie aus hellen Hauptzellen.
 3. Herdförmige Hyperplasien, Mikroadenome.

B. Eigene Untersuchungen

Während, wie aus dem allgemeinen Überblick hervorgeht, Epithelkörperchen-Überfunktionen und Hyperplasien heute im wesentlichen unter dem Gesichtspunkt der klinischen Einteilung des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus betrachtet werden, haben wir in Verfolgung des bearbeiteten Themas bewusst diese Unterscheidung an unserem Untersuchungsgut vernachlässigt. Es kam uns darauf an, eine möglichst genaue Übersicht über die verschiedenen Entwicklungsstadien, insbesondere auch über Frühveränderungen von Hyperplasien, zu erhalten, da nur auf diese Weise Anhaltspunkte für die Entstehung herdförmiger Wachstumsreaktionen am Epithelkörperchen zu gewinnen waren. In 43 Fällen unseres Materials fanden wir an den Epithelkörperchen eine offenkundige Hyperplasie. Als Hyperplasien wurden nur jene Fälle bezeichnet, bei denen entweder eine deutliche Neubildung und Vermehrung von Epithelkörperchenzellen vorlag oder aber eine hochgradige Überfunktion anhand des Zellbildes diagnostiziert wurde, von der wir insbesondere aufgrund der experimentellen Untersuchungen wissen, dass sie mit einer Neubildung von Zellen (Hyperplasie) einhergeht.

Von den 43 Fällen wiesen 13 Nierenerkrankungen auf, und zwar 3 Fälle eine chronische Glomerulonephritis mit Urämie, 4 Fälle Schrumpfnieren verschiedener Genese, 3 Fälle, teils

starke, Nephrose, 2 Fälle abscedierende Pyelonephritis, 1 Fall eine entzündliche Gefäßschrumpfniere bei allgemeiner Endarteriitis. Bei 5 Fällen lagen Leukämien, Lymphogranulomatose sowie multiple Myelome vor, in 10 Fällen waren verschiedene maligne Geschwülste festgestellt worden, davon dreimal mit Knochenmetastasen. In 2 Fällen lag eine Schwangerschaft vor, die übrigen Fälle verteilten sich ohne besondere Häufung auf die verschiedensten Krankheitsbilder.

a. Struktur

In den hyperplastischen Epithelkörperchen wurden von uns zuerst diejenigen Strukturanteile untersucht, die bereits beim normalen Epithelkörperchen bestimmte Beziehungen zu Parenchymveränderungen gezeigt hatten. Nach unseren Feststellungen über das Bindegewebe bei den normalen Epithelkörperchen war das Verhalten des B i n d e g e w e b e s an hyperplastischen Epithelkörperchen von besonderem Interesse. Die Untersuchung der Grobstruktur zeigt (s. Abb. 11), dass bis zum 20. Lebensjahr alle Epithelkörperchen dieser 43 Fälle bindegewebsfrei waren. Die Zahl dieser Epithelkörperchen verringert sich bis zum 60. Lebensjahr auf einen Wert von 25 %, während dann bis zum Lebensende sich wieder etwas mehr Epithelkörperchen ohne stärkere Bindegewebsuntergliederung finden (30 %). Nach dem 2. Jahrzehnt wird zum ersten Mal Bindegewebe in den Epithelkörperchen beob-

achtet und zwar Bindegewebe der Stufe 2 (zur Nomenklatur s. Abschnitt I). Die Zahl der Epithelkörperchen mit diesem Bindegewebeanteil steigt bis zum 30. Lebensjahr auf etwa 20 % an und erreicht um das 60. Lebensjahr etwa eine Höhe von 33 %. Erst zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr finden sich Epithelkörperchen mit Bindegewebe der Stufe 3, die ihren höchsten Wert etwa mit 20 % um das 40. Lebensjahr erreichen. Die Anzahl der Epithelkörperchen mit dieser Bindegewebestärke fällt dann wieder ab und beträgt um das 80. Lebensjahr nur noch 7 %. Die schwächste Bindegewebestufe erscheint zum ersten Mal zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, steigt dann allerdings rasch an und ist im 5. Lebensjahrzehnt in ungefähr einem Viertel aller Epithelkörperchen anzufinden, um mit fortschreitendem Lebensalter weiter an Häufigkeit zuzunehmen (30 %). Die stärkste Bindegewebegruppe (Stufe 4) wurde nur in 8 % der Fälle zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr beobachtet.

Ein Vergleich mit den entsprechenden Kurven der Normalfälle zeigt, dass, mit Ausnahme des Bindegewebes der Stufe 1, bei den hyperplastischen Epithelkörperchen ein ähnliches Verhalten von bindegewebsfreien und bindegewebshaltigen Epithelkörperchen erkennbar ist und dass bei letzteren ebenfalls eine deutliche Altersbeziehung im Auftreten der einzelnen Stärkeklassen des Bindegewebes feststellbar ist. Allerdings treten die Bindegewebsanteile

bei den hyperplastischen Epithelkörperchen wesentlich später und auch in geringerer Anzahl auf; daraus ergibt sich, dass, im Unterschied zu den normalen Epithelkörperchen, bis zum 5. Jahrzehnt die überwiegende Zahl der hyperplastischen Epithelkörperchen frei von Bindegewebe ist.

Unterteilt man die Gruppe der hyperplastischen Epithelkörperchen in solche mit diffuser und solche mit herdförmiger Hyperplasie (s. "b. Funktionszustände"), so zeigt sich bei beiden ein wesentlicher Unterschied hinsichtlich ihrer strukturellen Bestandteile. Die Epithelkörperchen mit herdförmiger Hyperplasie nämlich zeigen im Gegensatz zu den diffusen Hyperplasien in 70 % der Fälle starke Untergliederungen durch Bindegewebe und Fett.

Während noch Castleman und Mallory(b) der Meinung waren, dass das Epithelkörperchen selbst im Falle der Hyperplasie eine gleiche, unveränderte Menge von **F e t t g e w e b e** enthalte, konnten Wernly und Berdjis-Chamsi zeigen, dass eine deutliche Verminderung des interstitiellen Fettes im Falle einer Hyperplasie eintritt. Nachdem unsere Untersuchungen an den Normalfällen ergeben hatten, dass die starken Fettanteile mit fortschreitendem Alter erheblich zunehmen, führten wir die gleiche Untersuchung auch an Fällen mit gesteigerter Funktion durch (s. Abb. 5). Wie bei den Normalfällen, fanden sich erstmals zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr Epithelkörperchen mit stärkeren Fettgewebsanteilen.

Während sich hier ebenfalls eine deutliche Zunahme zum Alter hin feststellen lässt, ergibt sich jedoch im Unterschied zu den Normalfällen, dass diese Kurve bei den hyperplastischen Epithelkörperchen wesentlich flacher verläuft. Daraus folgt, dass bei den Hyperplasien der Anteil stärker fettgewebshaltiger Epithelkörperchen nur etwa halb so gross ist, wie bei den Normalfällen.

b. Funktionszustände: Diffuse und herdförmige Hyperplasie

Eine Durchsicht unserer Fälle zeigte, dass bei den Hyperplasien unter Anwendung derselben Kriterien wie bei den Normalfällen eine Unterteilung in diffuse, intermediäre und herdförmige Reaktion vorgenommen werden konnte. Dabei ergab sich, dass die diffuse Reaktionsform bei den hyperplastischen Epithelkörperchen über die anderen Reaktionsformen überwiegt und wesentlich häufiger anzutreffen ist als bei den normalen Epithelkörperchen. Eine Auftrennung der durchschnittlichen prozentualen Häufigkeit der verschiedenen Reaktionsformen ergab Folgendes: Die diffuse Reaktion ist in durchschnittlich 53 %, die intermediäre in 29 % und die herdförmige in 18 % der Fälle anzutreffen. Vergleicht man hiermit die Durchschnittswerte der normalen Epithelkörperchen, bei denen sich die diffuse Reaktion in 34 %, die intermediäre in 47 % und die herdförmige in 19 % findet, so zeigt sich, dass die Verschiebung der Reaktionshäufigkeit

zugunsten der diffusen Reaktion fast völlig auf Kosten der intermediären erfolgt. Besonders auffallend ist, dass die herdförmige Reaktion bei den hyperplastischen Epithelkörperchen in fast dem gleichen Prozentsatz anzutreffen ist, wie bei den normalen Epithelkörperchen. Zur Prüfung, ob die Reaktionsformen beim hyperplastischen Epithelkörperchen ebenfalls eine ähnliche Altersabhängigkeit zeigen, wie bei den Normalfällen, nahmen wir eine entsprechende Aufschlüsselung vor (s. Abb. 12). Es ergab sich, dass die Zahl der Epithelkörperchen mit diffuser Reaktion im frühkindlichen Lebensalter in etwa 65 % aller Fälle anzutreffen ist, danach langsam mit fortschreitendem Lebensalter abfällt, mit dem 40. Lebensjahr jedoch noch bei der Hälfte der Epithelkörperchen nachweisbar ist. Intermediäre Reaktionen werden bei hyperplastischen Epithelkörperchen bereits um das 10. Lebensjahr in etwa einem Drittel der Fälle beobachtet. Sie finden sich in den späteren Lebensjahren (40. - 50.) in etwa 40 % der Fälle, während zum Alter hin die Zahl deutlich abfällt. Die herdförmige Reaktion wird erstmalig ab dem 20. Lebensjahr beobachtet, ihre Zahl nimmt mit dem Alter stetig zu und ist zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr in etwa 30 % aller Fälle feststellbar.

1. Die diffuse Hyperplasie

Die diffuse Hyperplasie ist gekennzeichnet durch die gleichmässige Umwandlung aller Epithelkörperchenzellen in hochaktive Zellformen, wobei entweder helle Hauptzellen oder aber wasserhelle Zellen (s. Abb. 13) vorliegen, oder, was relativ häufig zu beobachten ist, eine Mischform aus diesen beiden Zellbildern, ohne dass eindeutig lokal umschriebene, andersartige Reaktionen feststellbar wären. Über die auslösende Ursache können wir uns hier kurzfassen, da sie im wesentlichen den bekannten Tatsachen aus der Literatur (s. Allgemeiner Überblick) entspricht. So ist die Mehrzahl unserer Fälle, die an Urämie verstarben, in dieser Reaktionsgruppe der Epithelkörperchen enthalten, darüberhinaus mehrere Fälle, bei denen durch maligne Geschwülste eine starke Zerstörung des Knochenskeletts mit Mobilisierung der Calcium- und Phosphationen vorlag, sodass auf diesem Wege die Epithelkörperchenstimulierung zustande kam. Obwohl in der Mehrzahl der Fälle die Hyperplasie der Epithelkörperchen allein aus der ausserordentlichen Volumenvergrösserung erkennbar war, ist es auffallend, dass in derartigen Epithelkörperchen fast keine Mitosen, auch keine stärkeren Wachstumszentren zu sehen sind, aus denen der Zellnachschub für die Zellvermehrung bei der Hyperplasie geliefert wird. Dieses Verhalten steht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen, die an diffusen Hyperplasien anderer inkretorischer Organe erhoben werden können. Die Ursache kann unseres Erachtens nur darin liegen, dass

bei stark gesteigerter Funktion der Zellnachschiebung durch Teilung von einzelnen Zellen zustande kommt, die dann jeweils relativ rasch gleichfalls in das Stadium hochaktiver heller oder wasserheller Zellen übergehen. Im Schnittpräparat ist der Wachstumsvorgang lediglich am Endresultat, nämlich der Zell- und Volumenvergrößerung des gesamten Epithelkörperchens, ablesbar. Diese Beobachtung trifft für die überwiegende Mehrzahl der diffusen Hyperplasien zu. Nur in Einzelfällen lässt sich an Hyperplasien, die noch nicht als herdförmige Wachstumsreaktionen bezeichnet werden können, feststellen, dass im Epithelkörperchen-Parenchym Zellgruppen von dunklen kleinen Zellen vorliegen, die sich deutlich von der sogenannten dunklen Hauptzelle unterscheiden und als Keimzellen oder jugendliche Zellen aufzufassen sind (s. Abb. 14). Auffallend ist bei diesen wenigen Fällen die Beobachtung, dass derartige Gruppen von jugendlichen Wachstumszentren vornehmlich in der Umgebung von Gefäßen aufzutreten scheinen. Es muss besonders betont werden, dass die beschriebenen Gruppen dunkler Zellen nicht in Form eines Netzes miteinander zusammenhängen, sondern dass es sich dabei um isolierte umschriebene Zellgruppen handelt. Dieser Hinweis erscheint deshalb notwendig, da Wernly und Berdjis-Chamsi eine ähnliche Beobachtung, nämlich die Bildung von dunklen Zellbändern, die miteinander zusammenhängen und die sie als "toile d'araignée" bezeichnen, andersartig deuten. Sie sind der Ansicht, dass in einer sich entwickelnden Epithelkörperchen-Hyperplasie durch die Umwandlung von hellen

Hauptzellen in wasserhelle Zellen ein Druck auf die noch nicht stimulierten Zellen ausgeübt wird, sodass auf diese Weise schmale Bänder dunkler Zellen nach Art eines Spinnennetzes zustandekommen. Obwohl die Möglichkeit besteht, dass Wernly und Berdjis-Chamsi hier das gleiche Phänomen wie wir beobachtet haben, da auch sie diese Bilder nur an einigen wenigen hyperplastischen Epithelkörperchen gesehen haben, können wir uns der Meinung von Wernly und Berdjis-Chamsi, zumindest für unsere Beobachtungen, nicht anschließen, da es sich erstens nicht, wie sie betonen, um eine Frühform einer sich entwickelnden Hyperplasie handelt und zweitens die von uns beschriebenen Zellherde nicht in Form eines sogenannten Spinnennetzes vorliegen. Lediglich für diese Einzelbeobachtungen muss mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass bei einer diffusen Hyperplasie umschriebene Zentren wachsender Epithelkörperchenzellen vorliegen. Versucht man sich zu überlegen, wie ein solches Epithelkörperchen später beschaffen sein wird, so ist zu erwarten, dass, bei der Umwandlung von Gruppen derartiger jugendlicher Zellen in Hochfunktionsformen, die normalen Strukturen insbesondere die Gefäßversorgung, des Epithelkörperchens nicht ausreichen, sodass neue Gefäßbäume und Kapillaren gebildet werden müssen. Möglicherweise - und wir sind uns im klaren, dass es sich nur um einen Deutungsversuch handelt - liegen hier Frühveränderungen vor, die später zu Epithelkörperchen-Bildern mit ausgesprochen nerdförmigem hyperplastischem Wachstum führen.

2. Die herdförmige Hyperplasie

Vor der Darstellung und Besprechung unserer Befunde an Epithelkörperchen mit herdförmigen hyperplastischen Wachstumsreaktionen ist es notwendig, auf die Schwierigkeiten bei der Erfassung dieser Wachstumsprozesse sowie ihrer begrifflichen Abgrenzung kurz einzugehen. "Herdförmige Hyperplasie" besagt, dass in einem umschriebenen Abschnitt des Epithelkörperchens ein Wachstumsvorgang stattgefunden hat, der diesen Bezirk deutlich von dem übrigen Parenchym abgrenzt. Bei der engen Verknüpfung des hyperplastischen Wachstumsvorganges mit der funktionellen Mehrleistung der Zellen, die die Ursache für das gesteigerte Zellwachstum war, ist es verständlich, dass in diesem Rahmen die funktionelle Leistung besonders berücksichtigt werden muss. Es erscheint uns notwendig darauf hinzuweisen, dass diese Beziehungen zwischen Funktion und Hyperplasie anscheinend wesentlich komplizierter sind, als dies allgemein angenommen wird. Der Begriff der herdförmigen Hyperplasie besagt nämlich lediglich, dass zu Beginn des hyperplastischen Wachstumsprozesses eine Mehrleistung und Mehrfunktion der Zellen vorgelegen hat. Er besagt nicht, dass nach erfolgter Hyperplasie zum Zeitpunkt der Untersuchung die hyperplastisch entstandenen Zellen noch in diesem Zustand der Mehrfunktion vorliegen müssen. Durch diese begriffliche Abgrenzung wird auch klargestellt, dass hiermit keinerlei Aussagen über die funktionelle Leistung des übrigen Epithelkörperchenparenchyms ausserhalb des hyperplastischen Prozesses verknüpft sind.

Wir haben im ersten Abschnitt dargestellt, dass im normalen Epithelkörperchen in einem gewissen Prozentsatz umschriebene herdförmig-funktionelle Reaktionen vorliegen, die sich von der Funktion des restlichen Epithelkörperchenparenchyms unterscheiden. Hierbei ergibt sich die grundsätzliche Schwierigkeit, zu beurteilen, ob eine derartige umschriebene funktionelle Reaktion lediglich durch eine lokal begrenzte Funktionssteigerung der bereits vorhandenen Epithelkörperchenzellen zustande gekommen ist oder aber ob im Rahmen einer derartigen Funktionssteigerung bereits eine herdförmige Hyperplasie mit Zellteilung eingetreten ist. Soweit bei diesen herdförmigen Reaktionen in einem Epithelkörperchen mit dunklen Hauptzellen, d.h. Zellen in der Ruheform, eine umschriebene Funktionssteigerung mit Umwandlung zu hellen Hauptzellen vorliegt, entstehen keine besonderen Schwierigkeiten in der Beurteilung. In diesem Fall dürfte es sich im wesentlichen nur um eine herdförmig-funktionelle Reaktion, nicht jedoch um einen herdförmigen Wachstumsvorgang handeln. Anders dagegen ist es, wenn in einem ruhenden Epithelkörperchen eine umschriebene Funktionssteigerung bis zur Höchstleistung unter Bildung von wasserhellen Zellen eintritt, von der wir wissen, dass sie den Beginn der Zellteilung einleitet. Allein die Tatsache, dass hier eine derartig starke, streng lokal begrenzte, funktionelle Differenz von Epithelkörperchenzellen vorliegen kann, ist

auffallend. Dieser Vorgang wäre am ehesten noch erklärlich, wenn etwa durch Sperrarterien lediglich ein umschriebener Parenchymbezirk durchflutet und somit vom funktionellen Reiz getroffen würde, während das übrige Epithelkörperchen hiervon ausgeschlossen bliebe. Das Vorliegen derartiger Sperrarterien im Epithelkörperchen ist jedoch nicht bekannt. Trotzdem erscheint es naheliegend, enge Beziehungen zu dem Gefässsystem und zur Durchblutungsgrösse anzunehmen. Dafür spricht besonders die Anordnung solcher Komplexe, die zum Teil herd-, zum Teil keilförmig ist und somit dem Ausbreitungsgebiet bestimmter Gefässbäume entspricht. Die Schwierigkeit der Abgrenzung umschriebener funktioneller Reaktionen von herdförmigen Hyperplasien wird noch grösser, wenn man, wie es in diesem Rahmen notwendig ist, auch die sogenannten eosinophilen Komplexe mitberücksichtigt (s. Abb. 15). Seit der Erstbeschreibung von Welsh ist die eosinophile Zelle in fast jeder Arbeit über das Epithelkörperchen besprochen worden und hat eine ausserordentlich verschiedenartige Interpretation erfahren (s. Herxheimer; s. Bargmann(a); Wernly und Berdjischamsi; Rucart; Eger und v. Lessen). Während dieser besonderen Zellform lange Zeit spezifische Leistungen zugesprochen wurden, haben erst neuere Untersuchungen eine weitere Klärung gebracht. Nachdem bereits Herxheimer, Bargmann(a), Hamperl und viele andere die Meinung ausgesprochen hatten, dass es sich bei dieser Zellform um Epithelkörperchenzellen

handle, die einer Involution oder einem Absterbevorgang anheimfielen, haben die histochemischen (Tremblay und Pearse), cytometrischen (Eger und v. Lessen, Eder und Hartl) sowie elektronenoptischen (Trier) Untersuchungen diese Meinung nur teilweise bekräftigt. Durch die Arbeiten von Eger und v. Lessen sowie Eder und Hartl wurde gezeigt, dass die eosinophilen Zellen sich in einem Ruhezustand befinden, sodass sie nicht, wie die übrigen Epithelkörperchenzellen, in verschiedenem Ausmass an der Bildung des spezifischen Proteohormons beteiligt sind. Dass ein Teil dieser eosinophilen Zellen pyknotische Kernveränderungen aufweist, spricht dafür, dass zumindest einige dieser Zellen einem Involutionsvorgang anheimfallen. Jedoch trifft dies nicht für jede der eosinophilen Zellen zu, wie durch die Untersuchungen von Tremblay und Pearse nahegelegt wird, die gezeigt haben, dass ein Teil dieser Zellen in den Mitochondrien einen hohen DPN- und TPN-Diaphorasegehalt sowie DPN abhängige Fermente aufweist. Ebenso konnte Trier durch elektronenoptische Untersuchungen von eosinophilen Zellen beim Affen nachweisen, dass diese Zellen ausserordentlich zahlreich Mitochondrien im Plasma enthalten. Es muss jedoch betont werden, dass diese Befunde nur einen sehr indirekten Hinweis geben. Bereits früher wurde von zahlreichen Autoren (Warren und Morgan; Bargmann(a); Wernly und Berdjisi-Chamsi; Rucart) versucht, zwischen verschiedener Formen von eosinophilen Zellen zu unterscheiden, wohl unter dem Eindruck, dass es sich hier nicht um eine ohne weiteres

gleichzusetzende, einheitliche Zellform handelt.

Trotz der verschiedenartigen Deutungen kann wohl als gesichert gelten:

1. Ein Teil der eosinophilen Zellen unterliegt einem Involutions- und Absterbevorgang, was durch die regressiven Kernveränderungen bewiesen ist.
2. Die Mehrzahl der eosinophilen Zellen zeigt keinen Anhalt für eine aktive stoffliche Leistung.

Wir möchten deshalb der Klarheit halber betonen, dass die eosinophile Zelle keine besondere Zellsorte des Epithelkörperchens ist, sondern lediglich eine Zelle mit bestimmtem Zytoplasmazustand. Eger und v. Lessen haben die Entwicklung dieses besonderen Plasmazustandes aus Zellen abgeleitet, die vorher eine hohe Stoffproduktion vollbracht haben, d.h. also aus den hellen und wasserhellen Zellen. Dies dürfte unseres Erachtens für die meisten eosinophilen Zellen zutreffen, wobei jedoch nicht gesagt ist, dass nicht auch eosinophile Zellen im Laufe eines Abnützungsvorganges ohne vorherige Hochfunktion entstehen können, etwa im Sinne der von Hamperl geprägten Vorstellung der Onkozyten. Es scheint uns aber näherliegend, dass diese besondere Zustandsform gehäuft und besonders leicht nach Hochfunktionszuständen in den Epithelkörperchenzellen eintritt.

Bei unseren eigenen Untersuchungen haben wir zwischen den eosinophilen Einzelzellen und den Komplexen, um deren Aufklärung es uns im wesentlichen geht, unterschieden. Wie aus Abb. 16 hervorgeht, sind eosinophile Einzelzellen, die im jugendlichen Alter nicht oder nur in geringer Zahl anzutreffen sind, beim Erwachsenen vermehrt vorhanden. Daher ist es besonders bemerkenswert, dass in unserem Untersuchungsgut bei keiner starken Aktivität, gleich welchen Lebensalters, reichlich eosinophile Einzelzellen beobachtet wurden. Daraus folgt, dass die eosinophilen Einzelzellen, soweit sie nicht einem Untergang anheimfallen, wieder, unter Veränderung ihres Zytoplasmas, in hochfunktionierende Epithelkörperchenzellen umgewandelt werden können. Diese Beobachtung spricht gegen die Deutung, dass die eosinophile Zytoplasmaumwandlung, als Ausdruck einer Zellinvolution, zwangsläufig Ausdruck eines Alterungsvorganges ist. Dagegen spricht gleichfalls, dass die Prozentzahl der eosinophilen Einzelzellen im Epithelkörperchen bereits etwa Mitte des 30. Lebensjahres ihren Höhepunkt erreicht hat. Untersucht man, hiervon getrennt, das Verhalten und Auftreten der sogenannten eosinophilen Komplexe - bisher wurden eosinophile Einzelzellen und eosinophile Komplexe anscheinend immer gemeinsam bewertet - so ergibt sich überraschenderweise kein gleichartiges Verhalten. Auch die eosinophilen Komplexe treten zum ersten Male ab etwa 10. Lebensjahr in einzelnen Epithelkörperchen auf

und finden sich in zunehmendem Masse in einer immer grösseren Anzahl von Fällen, um, relativ kontinuierlich ansteigend, im höchsten Lebensalter in über der Hälfte aller Epithelkörperchen in Erscheinung zu treten (s. Abb. 16). Besonders nachdrücklich muss betont werden, dass diese Zunahme sich lediglich auf die Prozentzahl aller Epithelkörperchen bezieht, in denen eosinophile Komplexe auftreten, während ein vermehrtes Auftreten eosinophiler Komplexe in einem Epithelkörperchen mit fortschreitendem Alter im allgemeinen nicht beobachtet werden kann. Die Deutung dieses Befundes glauben wir folgendermassen geben zu können: Ebenso wie die eosinophile Einzelzelle, stellt auch die eosinophile Zelle im eosinophilen Komplex nur eine besondere funktionelle Zustandsform dar. Eigenbeobachtungen haben uns in der Ansicht bestärkt, dass diese Zellen sich durch eine Umwandlung von hochaktiven Zellen (Eger und v. Lessen) entwickeln, nachdem wir zahlreiche derartige Zellübergangsstadien auffinden konnten. Daraus ergibt sich, dass das Auftreten von eosinophilen Komplexen in einer immer grösseren Anzahl von Epithelkörperchen mit zunehmendem Lebensalter ein Hinweis dafür ist, dass immer häufiger umschriebene Epithelkörperchen-Abschnitte jenen Funktionszustand erreichen, aus dem sich die Umwandlung in den eosinophilen Komplex ergibt. Sie sind damit der sichtbare Ausdruck einer zunehmenden herdförmigen Reaktion im Alter. Wie weit jene lokal abgegrenzten Funktionssteigerungen, vor der Umwandlung

des gesamten Zellkomplexes in eosinophile Zellen im Stadium der Hochfunktion Zellteilungen aufweisen und damit bereits zum Begriff der herdförmigen Hyperplasie zu zählen sind, lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden; für einen gewissen Prozentsatz trifft dies sicher zu.

Die durch eine umschriebene funktionelle Reaktion abgegrenzten Zellkomplexe bieten, wie erwähnt, beträchtliche Schwierigkeiten bei der Feststellung, ob es sich hierbei bereits um eine herdförmige Hyperplasie handelt. Eine völlig andere Sachlage ergibt sich, wenn Parenchymkomplexe in Form von Knotenbildungen durch eine Kapsel von dem übrigen Strukturgefüge abgetrennt werden und wenn sie, wie dies in einem Teil der Fälle zu beobachten ist, ein offenkundig anders aufgebautes Kapillarnetz aufweisen, als das übrige Epithelkörperchen (s. Abb. 17 u. 18). Mit dem Auftreten eines neuen Strukturgefüges steht fest, dass ein Wachstumsvorgang der Epithelkörperchenzellen stattgefunden hat, der nicht nur in einer einfachen umschriebenen Zellvermehrung des Parenchyms besteht, sondern gleichzeitig zu einem neuer "Stroma" geführt hat. Dass hier ein herdförmiger Wachstumsprozess stattgefunden hat, steht fest. Mit der Feststellung eines umschriebenen Wachstums von Parenchym und Gefäßgerüst liegen unseres Erachtens alle Kriterien vor, die dem in der Wachstumspathologie gebrauchten Begriff des Adenoms entsprechen.

Bei der Untersuchung unserer sogenannten *n o r m a l e n* Epithelkörperchen haben wir mehrfach (19 Fälle) derartig herdförmige Wachstumsvorgänge, die man auch als Mikroadenome bezeichnen könnte, beobachtet. Nur bei 3 Fällen (S.Nr. 428/52; S.Nr. 1137/52; S.Nr. 48/55) finden sich in den durch den Strukturumbau gekennzeichneten herdförmigen Hyperplasien Epithelkörperchenzellen gleicher Funktion wie im übrigen Parenchym. Es besteht jedoch die Gefahr, dass bei funktionsgleichem Parenchym sowohl in der herdförmigen Hyperplasie als auch im übrigen Epithelkörperchen derartige Bildungen relativ leicht übersenen werden, solange die strukturelle Abgrenzung nicht absolut eindeutig ist. Die Mehrzahl (12 Fälle) der von uns eindeutig diagnostizierten herdförmigen Hyperplasien mit kapsulärer Abgrenzung zeigt eine wesentlich stärkere Funktion als das übrige Epithelkörperchen, meist in Form heller oder wasserheller Zellen, während das übrige Epithelkörperchen aus dunklen oder höchstens helleren Hauptzellen besteht. Bei 4 Fällen (S.Nr. 755/52; S.Nr. 888/52; S.Nr. 925/52; S.Nr. 939/52) haben wir beobachtet, dass in solchen sogenannten Mikroadenomen, neben einzelnen wasserhellen Zellen, die Mehrzahl der Epithelkörperchenzellen aus eosinophilen Zellen besteht (s. Abb. 19). Dies bedeutet, dass hier eine herdförmige Hyperplasie nach Art eines Mikroadenoms vorliegt, bei der, nach unseren heutigen Anschauungen über das Wesen der eosinophilen Zellen, eine Hochfunktion vorlag, wobei sich zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits die Mehrzahl der Zellen in funktionell in-

aktive eosinophile Zellen umgewandelt hat. Diese Untersuchungen zeigen, dass die Frage des herdförmigen Wachstums zwar eng mit der funktionellen Leistung der Epithelkörperchen verknüpft ist, dass jedoch herdförmige Wachstumsreaktionen und Adenome durchaus, je nach den Anforderungen des Organismus, einen unterschiedlichen Funktionszustand aufweisen können. Die Frage des herdförmigen Wachstums ist nicht mit der Frage der Funktion unter allen Umständen verknüpft. Darauf weist auch bereits die Tatsache hin, dass bei diesen Fällen das übrige Epithelkörperchenparenchym keine gesteigerte Funktion aufweist. Betont sei, dass es sich hierbei um sogenannte Normalfälle handelt, bei denen auch nicht die geringsten Anhaltspunkte für einen Hyperparathyreoidismus vorlagen.

Die herdförmige Hyperplasie im hyperplastischen Epithelkörperchen unterscheidet sich durch einige Punkte von den Befunden herdförmiger Hyperplasie im normalen Epithelkörperchen. Da hier das gesamte Epithelkörperchenparenchym im Stadium der Hochfunktion vorliegt, ist es verständlich, dass sich herdförmige Wachstumsreaktionen nur zu einem geringen Teil durch unterschiedlich funktionelle Leistung gegenüber dem restlichen Parenchym erkennen lassen. Andererseits besteht hier wesentlich weniger, als beim normalen Epithelkörperchen, die Schwierigkeit einer Abgrenzung einer herdförmigen Hyperplasie von herdförmigen Reaktionen. Herdförmige

Hyperplasien im hochfunktionellen, zum Teil diffus hyperplastischen Epithelkörperchen machen sich fast ausschliesslich durch die strukturelle Abgrenzung geltend. Trotz weitgehender funktioneller Gleichheit im Epithelkörperchenparenchym sowie in der herdförmigen Hyperplasie (beide befinden sich im Zustand der Hochfunktion) lassen sich jedoch in einigen Fällen geringe funktionelle Differenzen feststellen und zwar in dem Sinne, dass in der herdförmigen Hyperplasie noch grössere wasserhelle Zellen vorliegen als im übrigen Epithelkörperchen. Diese weitere Funktionssteigerung kommt besonders dann zum Ausdruck, wenn das übrige Epithelkörperchenparenchym im Zustand der Hochfunktion vorwiegend aus hellen Hauptzellen besteht (s. Abb. 20). Ein besonders deutlicher funktioneller Unterschied liegt dann vor, wenn das Parenchym der adenomatösen Hyperplasie bereits Übergänge zu eosinophilen Zellen aufweist, um schliesslich das Vollbild des sogenannten eosinophilen Adenoms zu erreichen. Zwei von uns beobachtete, besonders eindrucksvolle, Beispiele (960/54, weibl., 63 Jhr., Gallenblasen-Carzinom; 299/55, männl., 59 Jhr., allgemeine Peri- und Endarteriitis) einer derartigen adenomatösen Hyperplasie sollen wegen ihrer Besonderheiten näher geschildert werden (s. Abb. 21). In beiden Fällen finden sich grössere, von einer kollagenen Faserkapsel abgegrenzte, Adenome, die schlechthin als eosinophile Adenome zu bezeichnen sind. Die genauere Untersuchung zeigt jedoch, dass in beiden Adenomen neben der Hauptmasse der Zellen, die aus

helleren und dunkleren eosinophilen Zellen besteht, kleinere und grössere Gruppen von wasserhellen Zellen vorliegen (s. Abb. 22). Das beweist, dass diese eosinophilen Adenome nicht aus einer besonderen (eosinophilen) Zellsorte, sondern durch eine Umwandlung einer ursprünglich hochaktiven Hyperplasie entstanden sind. Bezeichnend ist, dass das übrige Epithelkörperchenparenchym höchste Aktivität mit hellen und wasserhellen Zellen zeigt (s. Abb. 23). Besonders fällt auf, dass auch das übrige Parenchym der restlichen Epithelkörperchen sich gleichfalls in diesem hohen Funktionszustand befindet und durch starke bindegewebige Septen untergliedert ist (s. Abb. 24). Ausserdem finden sich in einem der übrigen Epithelkörperchen weitere, deutlich abgegrenzte, adenomatöse Bezirke aus wasserhellen Zellen (s. Abb. 25). Das Vorkommen derartiger Mikroadenome in verschiedenen Epithelkörperchen bei ein und demselben Fall und mit unterschiedlichem Funktionszustand weist auf das zeitliche Nacheinander von Funktion und Entstehung herdförmiger Hyperplasien hin. Im übrigen zeigen diese beiden Fälle, bei denen die adenomatösen Hyperplasien eine runde bis ovale Gestalt haben, dass auch im hyperplastischen Epithelkörperchen eine knotige Hyperplasie mit dieser typischen runden oder längsovalen Form entwickelt wird, obwohl alle übrigen Parenchymzellen vergrössert sind und einen starken Druck ausüben. Wir betonen diese Beobachtung deshalb, da die Druckentfaltung auf das übrige Epithelkörperchen, sonst von Seiten des sogenannten Adenoms, allgemein als Zeichen eines expansiven Wachstums und damit als Argument für die Geschwulstnatur der Epithelkörperchen-Adenome angeführt wird.

III. Experimentelle Untersuchungen

A. Allgemeiner Überblick

Die ersten Untersuchungen über die Epithelkörperchen und die Epithelkörperchen-Wirkungen im Experiment beschränkten sich auf die Zufuhr von Parathormon und die Erzeugung eines experimentellen Hyperparathyreoidismus zum Studium der Knochenveränderungen (Greenwald und Gross; Jaffe und Bodansky(a,b); Jaffe und Mitarbeiter(a,b,c). Diese Versuche wurden zahlreich wiederholt (Bulbring; Johnson; Rutishauser; Burrows; Cantarow; Oliver; Lebermann; McLean und Bloom). Dass bei diesen Untersuchungen keine Steigerungen der Epithelkörperchen-Aktivität auftraten, ist verständlich, da durch die exogene Hormonzufuhr eine Epithelkörperchen-Atrophie erzeugt wurde.

Auf sehr unterschiedliche Weise ist in zahlreichen Versuchen, meist zur Klärung der dabei entstehenden Knochenveränderungen, eine experimentelle Überfunktion der Epithelkörperchen erzeugt worden. Katase versuchte durch Verfütterung oder Injektion von Bleiacetat, Ammoniumchlorid und Traubenzucker an jungen Ratten und Kaninchen durch Störung des Mineralstoffwechsels eine Epithelkörperchen-Überfunktion, und damit Knochenveränderungen, zu erzeugen. Diese Untersuchungen wurden mit unterschiedlichen Ergebnissen nachgeprüft (Gaehdgens; Hanke; Eger(a); s. Büngeler). Katase nahm dabei an, dass durch die Verabreichung dieser Substanzen eine relative

Azidose entsteht, eine Annahme, die er durch die Zufuhr von verdünnter Salzsäure, nach der ebenfalls Knochenveränderungen auftraten, zu beweisen suchte. Ähnliche Versuche, durch Erzeugung einer Azidose Veränderungen im Mineralstoffwechsel, Aktivierung der Epithelkörperchen und damit Knochenveränderungen zu erreichen, wurden mit anhaltender Äther- und Chloroformnarkose von Gaehtgens angestellt, Untersuchungen, deren Ergebnisse zum Teil von Hanke und Eger(a) nicht bestätigt werden konnten. Eine andersartige Deutung eines Teils dieser Versuche wurde durch Eger(a) gegeben, nachdem er feststellte, dass durch chronische Bleiacetatzufuhr Bleischrumpfnieren entstehen, sodass die auslösende Ursache für Epithelkörperchen- und Knochenveränderungen in der renalen Ausscheidungsstörung zu sehen war (s.a. Büngeler). In zahlreichen Experimenten wurde auf verschiedene Weise versucht, durch Erzeugung einer derartigen Niereninsuffizienz Knochen- und Epithelkörperchen-Veränderungen hervorzurufen (z.B. Rutishauser an Hunden durch Erzeugung einer chronischen Nephritis mit Platinchlorid; Mach und Rutishauser an Hunden durch Vergiftung mit Urannitrat; Eger(a-c) an Ratten durch Vergiftung mit Bleiacetat, Urannitrat, Sublimat, Chrom und Cystinschädigung der Nieren; Pellegrini und Rossi an Ratten durch Tartrate). Durch operative Niereneingriffe wurde gleichfalls eine Ausscheidungsstörung an Ratten und Hunden durch Jarett und Mitarbeiter, Pappenheimer, Highman und Hamilton, Pappenheimer und Johnson, Opper und Thale, Eger(g), Talmage und Mitarbeiter, sowie Weymouth hervorgerufen. In zahlreichen Experimenten wurde

durch direkte Beeinflussung des Calcium-Phosphatspiegels eine Epithelkörperchen-Stimulierung sowie Knochenveränderungen erzeugt (Calciumfreie Diät an Hühnern durch Marine, an Ratten durch Luce, Baumann und Sprinson, Ham und Mitarbeiter, Engfeldt, Engfeldt und Mitarbeiter, Hanssler). Einen ähnlichen Effekt erzielten Patt und Luckhardt durch Senkung des Calcium-Phosphatspiegels vermittels Injektion von Oxalaten. Die erhöhte Zufuhr von Phosphat mit Anstieg des Phosphorspiegels im Blut wurde sowohl diätetisch als auch durch Injektionen gleichfalls erfolgreich angewandt (Drake und Mitarbeiter; Pierre und Mitarbeiter; Carnes und Mitarbeiter; Engfeldt; Engfeldt und Mitarbeiter; Sandritter und Mitarbeiter; Eder und Hartl).

Sowohl bei den Versuchen mit experimenteller Azidose (Katase; Gaethgens; Fazekas) als auch bei den Experimenten mit Veränderung des Calcium-Phosphatspiegels im Plasma (s.o.) fanden sich übereinstimmend an den Epithelkörperchen Vergrößerungen mit Umwandlung des Parenchyms in hochaktive Zellen. Das gleiche gilt auch für die zahlreichen Untersuchungen, bei denen durch eine renale Ausscheidungsstörung eine Epithelkörperchen-Stimulierung erreicht wurde. Mit auffallender Regelmässigkeit findet sich in allen diesen Untersuchungen immer wieder eine gleichförmige Hyperplasie der Epithelkörperchen mit Umwandlung in helle bis wasserhelle Zellen. Von besonderem Interesse sind dabei die sehr

genauen Untersuchungen von Engfeldt, der den Eintritt der Hyperplasie sowohl durch exakte planimetrische Messungen an Stufenschnitten ermittelte, als auch gleichzeitig durch Mitosenzählung den Nachweis der Hyperplasie führte. Besonders auffallend ist, dass in keiner dieser experimentellen Untersuchungen bisher über eine dem Menschen vergleichbare Adenombildung am Epithelkörperchen im Rahmen dieser Hyperplasien berichtet wurde. Nur von Eger(a,b) wird angegeben, dass er bei seinen Vergiftungsversuchen der Niere mit Urannitrat und Bleiacetat an Ratten Epithelkörperchen-Vergrößerungen beobachtet hatte, in denen knottige Hyperplasien bzw. adenomatöse Wucherungen aufgetreten seien. Wir möchten hierzu aber betonen, dass die entsprechenden Abbildungen nicht den sogenannten Epithelkörperchen-Adenomen des Menschen gleichen. Es handelt sich dabei um ausgesprochen herdförmige, jedoch nicht strukturell abgegrenzte Zellvermehrungen. Bemerkenswert ist, dass Blumenthal in Untersuchungen über Alterungsvorgänge an inkretorischen Organen bei Mäusen, die also nicht experimentell stimuliert wurden, bei 11 - 12 und 18 Monate alten Tieren der Stämme A, B, OB und NB umschriebene adenomähnliche Bildungen im Epithelkörperchen beobachtete.

Die hierzu gegebene Abbildung (figure 6, b. Blumenthal) zeigt tatsächlich einen auffallend scharf abgegrenzten adenomartigen Parenchymbezirk im Epithelkörperchen mit deutlich andersartiger Funktion.

Es ist besonders zu betonen, dass in Versuchen mit langandauernder Zufuhr von Wachstumshormon (Simpson, Evans und Li) der Blutphosphorspiegel gering erhöht wird, Befunde, die Engfeldt bestätigen konnte, der dabei auch eine Vermehrung der Mitosen im Epithelkörperchen feststellte. Jedoch ist dieser Effekt auch nach langdauernder Zufuhr relativ gering. Adenome oder adenomähnliche Bildungen in Form von herdförmigen Hyperplasien wurden hierbei nicht festgestellt.

B. Eigene Untersuchungen

Unsere eigenen experimentellen Untersuchungen im Rahmen des vorliegenden Themas haben wir bewusst etwas anders angelegt als die zahlreichen eben angeführten experimentellen Prüfungen. Es kam uns darauf an, erstens nach erzeugter Stimulierung der Epithelkörperchen die Reaktion der Epithelkörperchenzellen, insbesondere das Verhalten des Zytoplasmas nach Absetzen der Stimulierung, zu untersuchen. Zweitens haben wir versucht, durch immer wieder gesteigerte Stimulierung, mit eingeschalteten Pausen, die Belastung des Epithelkörperchens der des Menschen ähnlich zu gestalten, da auch hier im Laufe des Lebens immer wieder stärkere Stimulierungen stattfinden. Drittens richteten wir unser besonderes Augenmerk darauf, ob wir bei diesen immer wieder einsetzenden Stimulierungen das vermehrte Auftreten von

herdförmigen Wachstumsreaktionen beobachten konnten. Viertens erschien es uns von besonderem Interesse, ob bei dieser immer wieder eintretenden Stimulierung, mit zwischenzeitlicher Erholung, Strukturumbauprozesse auftreten, wie sie normalerweise im tierischen Epithelkörperchen in diesem Alter noch nicht zu beobachten sind. Das tierische Epithelkörperchen, insbesondere das Rattenepithelkörperchen, weist strukturell und hinsichtlich seiner Zellzusammensetzung beträchtliche Unterschiede gegenüber dem des Menschen auf. An parallel zu dieser Arbeit durchgeführten Versuchen, über die wir hier nicht berichten, haben wir festgestellt, dass sich auch histochemisch zwischen dem menschlichen Epithelkörperchen und denen verschiedener Tierklassen ganz beträchtliche Unterschiede erkennen lassen.

a. Ergebnisse

Nach 14-tägiger Stimulierung mit Phosphat- bzw. azidotischen Verbindungen (s. Methodik) findet sich eine diffuse Funktionssteigerung aller Epithelkörperchenzellen. Dabei vergrößert sich das Zytoplasma der normalerweise ausserordentlich dicht liegenden, kleinen, dunklen, weitgehend zytoplasmaarmen Epithelkörperchenzellen (E1- E2). Nach 24-tägiger Stimulierung findet sich eine wesentlich weitere Steigerung der Aktivität, wobei nunmehr grössere zytoplasmareiche Zellen vorliegen, die eine gewisse Ähnlichkeit zu den hellen Hauptzellen sowie

den kleinen wasserhellen Zellen des Menschen aufweisen (E3 - E17). Bereits 24 Stunden nach Absetzung des stimulierenden Reizes lässt sich ein deutlicher Rückgang der Aktivität feststellen. Mit diesem Rückgang treten in dem vorher stark aufgehellten Zytoplasma der Zellen stärker azidophile Substanzen auf, sodass ein eosinophiles Zellplasma erreicht wird, das im normalen Rattenepithelkörperchen in diesem Lebensalter grundsätzlich nicht beobachtet werden kann (E18 - E27). 9 Tage nach Absetzung des stimulierenden Reizes und Beendigung des Hochfunktionszustandes im Epithelkörperchen hat die überwiegende Mehrzahl der Zellen das beschriebene eosinophile Zytoplasma verloren und sich wieder in kleine, dunkle, relativ zytoplasmaarme Zellen umgewandelt, die dem etwa dem Ausgangsbild entsprechen (E28 - E29), (s. Abb. 26). Einzelne Zellen dagegen machen diese Rückumwandlung offenbar nicht durch, sondern behalten ein deutliches eosinophiles Zytoplasma, unter Bildung eines aufgeblähten runden Zell-Leibs, sodass Formen vorliegen, die mit den eosinophilen Zellen des menschlichen Epithelkörperchens vergleichbar sind. Mit dem Rückgang der Aktivität zeigt sich etwa zu diesem Zeitpunkt das Auftreten von ganz vereinzelt Bindegewebsfasern, die das Epithelkörperchen der Ratte durchziehen, das in diesem Lebensalter sonst bindegewebsfrei und homogen aufgebaut ist (E26 - E29).

Nach erneuter 42-tägiger Stimulierung und anschliessender 27-tägiger Pause zeigt das Epithelkörperchen entsprechend

der länger zurückliegenden Behandlung nur eine geringe funktionelle Aktivität (E30). Dagegen finden sich jetzt deutlich stärkere Bindegewebssepten, die das Epithelkörperchen unterteilen. Werden derartige Epithelkörperchen erneut kruzfristig stimuliert, so tritt rasch wieder eine starke Aktivierung ein, die zu diesem Zeitpunkt nicht alle Epithelkörperchenzellen diffus betrifft, sondern als eine angedeutete herdförmig-funktionelle Reaktion auftritt (E31), (s. Abb. 27). 108 Tage nach Versuchsbeginn (nach erneuter Stimulierung von 39 Tagen) findet sich eine beträchtliche bindegewebige Untergliederung der Epithelkörperchen, wobei besonders auffallend ist, dass neben wasserhellen Zellen, als Ausdruck einer hohen Funktion, deutliche schmale dunkle Zellbänder an Kapillaren sowie Gruppen dunkler Zellen beobachtet werden (E32 - E34). Es handelt sich hierbei um ähnliche Bilder wie sie Eger (s.o.) beschrieben hat, die von uns ebenfalls als Ausdruck eines Zellwachstums im Rahmen einer Hyperplasie aufgefasst werden (s. Abb. 28).

Eine weitere, 31 Tage dauernde, Stimulierung mit höheren Konzentrationen von Phosphatverbindungen führt nunmehr zu einer ausserordentlich starken Aktivität (E35 - E36), (s. Abb. 29). Bei den restlichen Versuchstieren, die einer weiter andauernden, starken Stimulierung unterlagen, zeigen sich keine grundsätzlich neuen Befunde. Im Endzustand liegen Epithelkörperchen vor (s. Abb. 30), die ausserordentlich vergrössert sind, die eine starke bindegewebige Untergliederung

rung zeigen und in denen sich neben Zellen hoher und höchster Funktion (helle und wasserhelle Zellen) zahlreiche Wachstumsbezirke in Form von band- und gruppenförmigen kleinen, dunklen Epithelkörperchenzellen finden (E37 - E40). Diese Bilder entsprechen ebenfalls weitgehend den von Eger erhobenen Befunden.

b. Besprechung

Aus den geschilderten Befunden ergeben sich auf unsere experimentelle Fragenstellung folgende Antworten:

Obwohl aufgrund der geschilderten Unterschiede das tierische Epithelkörperchen nicht ohne weiteres dem des Menschen vergleichbar ist, zeigt sich, dass eine Stimulierung des Epithelkörperchens durch Zellvergrößerung, Zytoplasmavermehrung und Aufhellung an den Epithelkörperchenzellen morphologisch zum Ausdruck kommt. Diese Umwandlung entspricht etwa der beim Menschen bekannten Funktionsreihe dunkle-helle-wasserhelle Zelle. Das Absetzen des stimulierenden Reizes führt relativ rasch zu einer eosinophilen Zytoplasmawandlung, wie sie auch vom menschlichen Epithelkörperchen her bekannt ist und im vorigen Abschnitt besprochen wurde. Der Grossteil dieser Zellen wandelt sich wieder in ruhende Epithelkörperchenzellen um, die dann erneut durch Stimulierung die gleichen Zellveränderungen erleiden wie bei der erstmaligen Aktivierung. Daraus folgt, dass, in Analogie zu den Vorgängen im menschlichen Epithelkörperchen,

diese experimentellen Ergebnisse zeigen, dass unsere Deutung der eosinophilen Plasmaumwandlung zu Recht besteht, nämlich dass ein Grossteil dieser Zellen lediglich einen besonderen, zum Teil vorübergehenden, Funktionszustand und nicht eine Zellsorte für sich darstellt. Die Experimente zeigen weiterhin, dass die Rückumwandlung der eosinophilen Zellen zwar die Mehrzahl der Zellen betrifft, dass aber einzelne Zellen dieses eosinophile Zytoplasma behalten und den eosinophilen Zellen des Menschen gleichen. Wir halten es für wahrscheinlich, dass diese Zellen, da sie nicht mehr die entsprechende Rückumwandlung durchmachen, einem langsamen Involutionsvorgang anheimfallen. Von besonderem Interesse ist, dass Blumenthal bei seinen Untersuchungen über die Altersvorgänge an Epithelkörperchen von Mäusen, das Auftreten ganz gleichartiger eosinophiler Einzelzellen im hohen Lebensalter beobachtete.

Die immer wiederkehrenden starken Stimulierungen mit entsprechenden Erholungspausen führen zum Auftreten immer kräftigerer bindegewebiger Untergliederungen. Da im normalen Epithelkörperchen der Ratte, wie zahlreiche Vergleichsuntersuchungen gezeigt haben, eine derartige Bindegewebsuntergliederung in diesem Lebensalter der Tiere entweder gar nicht oder höchstens ganz vereinzelt zu beobachten ist, erscheint der Rückschluss berechtigt, dass das Auftreten derartiger Septen auf die Behandlung zurückzuführen ist.

In Übertragung dieser Befunde auf den Menschen zeigt sich demnach, dass eine derartige septale Untergliederung, wie wir festgestellt haben, mit dem Alter zwar häufiger werden muss, da mit zunehmendem Lebensalter immer mehr Epithelkörperchen Stimulierungen unterworfen worden sind. Daraus erklärt sich aber auch, dass diese septale Untergliederung beim Menschen nicht regelmässig bei allen Epithelkörperchen des höheren Lebensalters zu finden ist.

Auch wenn, wie in allen bisherigen experimentellen Untersuchungen, auch in unseren Untersuchungen kein dem menschlichen Epithelkörperchen-Adenom vergleichbarer Befund erhoben werden konnte, tragen unsere Ergebnisse doch zur Aufklärung der herdförmigen Wachstumsreaktionen, wie wir sie beim Menschen beobachtet haben, bei. Wie die Schilderung unserer histologischen Befunde eindeutig zeigt, führen starke Stimulierungen eines jugendlichen Ratten-Epithelkörperchens zu diffusen Hyperplasien, die sich durch die Volumenzunahme der in Serien geschnittenen Epithelkörperchen eindeutig festlegen liess. Erst in unseren langdauernden Versuchen haben wir Bilder beobachtet, die eine Analogie zu herdförmigen Wachstumsreaktionen beim Menschen darstellen. Ihr Auftreten steht damit in einem deutlichen Zusammenhang sowohl zur Zeitdauer des Versuches, mit immer wieder neu einsetzenden starken Stimulierungen, als auch zum Auftreten einer stärkeren septalen Untergliederung. Die Parallelität dieser experimentellen Befunde zu unseren Ergebnissen am Menschen erscheint damit recht eindrucksvoll.

IV. Zusammenfassende Besprechung

Die Frage nach der Ursache herdförmiger Hyperplasien berührt ein Grundproblem der allgemeinen Biologie, das Feyrter als "Rätsel des Herdförmigen in der Biologie des Wachstums" bezeichnet hat. Damit ergibt sich für die vorliegende Arbeit folgende Kernfrage: Warum treten Hyperplasien einmal in einem Organ diffus auf und warum ein anderes Mal herdförmig?

Dass unsere Untersuchungen am Epithelkörperchen nur einen kleinen Teilabschnitt dieses grundsätzlichen allgemeinen biologischen Problems bearbeiten können, ist verständlich. An inkretorischen Organen, im vorliegenden Fall dem Epithelkörperchen, ist die Entstehung einer Hyperplasie aufs engste mit der funktionellen spezifischen Organleistung verknüpft. Da eine Hyperplasie, insbesondere eine herdförmige Hyperplasie, eine Neubildung der parenchymatösen und mesenchymaler Strukturen darstellt, stand im Mittelpunkt unserer Untersuchungen die Frage nach der Entstehung einer herdförmigen Hyperplasie, mit ihren Wechselbeziehungen zu Struktur und Funktion. Wenn also die Frage der Herdförmigkeit in den Vordergrund unserer Untersuchungen gestellt wurde, schien es uns notwendig, als erstes Klarheit darüber zu gewinnen, ob eine funktionelle Mehrleistung des Epithelkörperchenparenchyms, die den induzierenden Reiz für die Zellteilung

darstellt, grundsätzlich diffus erfolgt oder ob nicht bereits im Bereich der normalen Funktionssteigerungen herdförmig-funktionelle Reaktionen zu beobachten sind. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass stärkere Funktionssteigerungen im Kindesalter immer zu einer diffusen Leistungssteigerung des gesamten Epithelkörperchenparenchyms führen. Ab 10. Lebensjahr jedoch finden sich im Epithelkörperchen in zunehmendem Masse ausgesprochen herdförmige, umschriebene Funktionssteigerungen. Diese Beobachtung wäre nicht besonders auffallend, da jedes parenchymatöse Organ im Ruhezustand nicht gleichmässig vom Blutstrom durchflutet wird, wenn nicht, wie beschrieben wurde, zwischen der funktionellen Leistung umschriebener Parenchymbezirke und der Tätigkeit des übrigen Epithelkörperchen-Parenchyms eine ausserordentliche Differenz vorläge. Wie wir gezeigt haben, sind in, an sich ruhenden, funktionsarmen Epithelkörperchen umschriebene Aktivitätssteigerungen zu beobachten, die unter Ausbildung wasserheller Zellen dem höchsten Leistungsgrad des Parenchyms entsprechen. Nimmt man an, dass lokale Funktionssteigerungen im Parenchym darauf zurückzuführen sind, dass aufgrund der Blutversorgung und der Durchströmungsgrösse der funktionelle Reiz umschriebene Parenchymbezirke zur Überfunktion veranlasst, so ist es kaum vorstellbar, dass einfache Schwankungen der Durchströmung des Gefässbaumes des Epithelkörperchens einen umschriebenen Parenchymkomplex solange und stark zur Überfunktion stimulieren, ohne dass das übrige

Epithelkörperchenparenchym eine, wenigstens teilweise, Mitstimulierung erfährt. Da die Entwicklung von wasserhellen Zellen, als Ausdruck einer Überfunktion, wie zahlreiche Experimente und auch unsere eigenen Untersuchungen gezeigt haben, mindestens eine mehrtägige Stimulierung voraussetzt, scheidet die Erklärung aus, dass herdförmige Funktionssteigerungen dieses Ausmasses lediglich auf funktionell bedingte Durchströmungsunterschiede zurückzuführen sind. Diese Schlussfolgerung wird durch die Untersuchung der sogenannten eosinophilen Komplexe bekräftigt. Sowohl die morphologischen als auch die experimentellen Untersuchungen haben, in weitgehender Übereinstimmung mit zahlreichen Angaben aus der Literatur (s. o.), gezeigt, dass sowohl die eosinophilen Einzelzellen als auch die eosinophilen Komplexe keine besondere Zellsorte des Epithelkörperchens darstellen, sondern lediglich eine besondere funktionelle Zustandsform. Da die überwiegende Mehrzahl der eosinophilen Zytoplasmaumwandlungen der Epithelkörperchenzellen nur dann zustande kommt, wenn diese Zellen vorher einen Zustand hoher funktioneller Aktivität aufwiesen, ist das Auftreten eosinophiler Komplexe der sichtbare Ausdruck herdförmig-funktioneller Steigerungen mit nachfolgender Ruhigstellung, vielleicht auch Erschöpfung. Der fast vollkommen identische Kurvenverlauf im zunehmenden Auftreten funktioneller Reaktionen und eosinophiler Komplexe mit steigendem Lebensalter bestärkt diese Auffassung.

Damit stellen wir als e r s t e s E r g e b n i s unserer Untersuchungen fest: Bereits im normalen Epithelkörperchen treten nicht nur diffuse Leistungssteigerungen, sondern auch herdförmig-funktionelle Reaktionen auf, die von Funktionssteigerungen bis zur Erschöpfung umschriebener Parenchymkomplexe reichen können.

Die Mehrzahl dieser herdförmigen Reaktionen besteht nur in Funktionsunterschieden. Es erscheint uns jedoch sicher, dass zumindest in einem Teil dieser Fälle mit der Funktionssteigerung auch einzelne Zellteilungen in diesem funktionell überbelasteten Parenchymbezirk aufgetreten sind, ohne dass sich allerdings hier eine scharfe Grenze ziehen lässt. So schwierig damit die methodisch begründete Abgrenzung zwischen herdförmigen Funktionssteigerungen und herdförmiger Hyperplasie ist, so eindeutig lässt sich das Vorliegen einer herdförmigen Hyperplasie dann erfassen, wenn die Parenchymneubildung die Entwicklung neuer Gefäßverzweigungen erfordert oder aber zu einer bindegewebigen kapsulären Abgrenzung gegenüber dem übrigen Drüsenkörper führt. Mit der Entstehung neuer Parenchym- und Gefäßstrukturen und einer kapsulären Abgrenzung liegen herdförmige Hyperplasien vor, die dem Begriff des Mikroadenoms entsprechen.

Das z w e i t e E r g e b n i s unserer Untersuchungen ist die Feststellung, dass derartige begrenzte herdförmige Hyperplasien sowohl im funktionell normalen wie im hochfunktionierenden Epithelkörperchen vorkommen. Da sich bei

237 sogenannten normalen Epithelkörperchen 19 abgegrenzte herdförmige Hyperplasien fanden und bei 43 Epithelkörperchen mit starker Überfunktion 7 Mikroadenome, erscheint die Aussage berechtigt, dass herdförmige Hyperplasien im hochfunktionierenden Epithelkörperchen häufiger vorkommen als im normalen. Hinsichtlich des zeitlichen Auftretens ergibt sich insofern ein Unterschied, als bei Epithelkörperchen mit Hochfunktion herdförmige Hyperplasien bereits ab 20. Lebensjahr zu beobachten sind und mit dem Alter häufiger auftreten, während herdförmige Hyperplasien im ruhenden Epithelkörperchen erst ab dem 40. Lebensjahr zunehmend zahlreicher zu beobachten sind. Da anzunehmen ist, dass zumindest ein Teil der umschriebenen funktionellen Reaktionen bereits mit einer, allerdings nicht scharf abgegrenzten, herdförmigen Zellvermehrung einhergeht, war ein Vergleich zwischen dem zeitlichen Auftreten herdförmig-funktioneller Reaktionen und herdförmiger Hyperplasien von Interesse. Diese Frage war lediglich an der Gruppe der sogenannten normalen Epithelkörperchen zu prüfen, da im hochfunktionierenden Epithelkörperchen herdförmig-funktionelle Reaktionen nicht, oder nur unklar, erkennbar sind. Es zeigt sich, dass die herdförmig-funktionellen Reaktionen früher auftreten als die herdförmigen Hyperplasien, auch häufiger, wobei jedoch der Kurvenverlauf annähernd parallel geht (s. Abb. 10). Diese Beobachtung weist darauf hin, dass ein Teil der herdförmig-funktionellen Reaktionen in herdförmige Hyperplasien unter Strukturumbau und Kapselbildung übergeht. Damit ergibt sich die Frage, welche Bedingungen

für die Herdförmigkeit funktioneller Reaktionen, ganz besonders aber für die Herdförmigkeit hyperplastischer Wachstumsvorgänge, von Bedeutung sein können. Nach den obigen Ausführungen kommen hierfür besonders strukturelle Bedingungen in Frage, die die Herdförmigkeit funktioneller Reaktionen und Hyperplasien erklären. Ab 10. Lebensjahr finden sich, bis zum 40. Lebensjahr zunehmend, schwache bindegewebige Untergliederungen in den Epithelkörperchen. Ab 20. Lebensjahr treten stärkere bindegewebige Untergliederungen auf, die bis zum 40. Lebensjahr an Häufigkeit zunehmen, dann jedoch wieder seltener werden. Ab 30. Lebensjahr sind gehäuft sehr starke septale Untergliederungen zu beobachten. Diese starken, bindegewebigen septalen Untergliederungen finden sich in hohem Lebensalter seltener, da sie zum Teil in bandförmiges Fettgewebe umgewandelt werden, das damit gleichfalls Ausdruck einer septalen Untergliederung ist. Wie gezeigt wurde, findet sich zwischen dem Auftreten herdförmiger Reaktionen und starken Parenchymuntergliederungen eine auffällige Parallelität und zwar sowohl hinsichtlich des Zeitpunkts ihres Auftretens, als auch hinsichtlich der Häufigkeit. Die prozentuale Verteilung dieser starken Bindegewebsuntergliederungen auf diffuse und herdförmig-funktionelle Reaktionen und diffuse und herdförmige Hyperplasien zeigt, dass es sich hier nicht um die Parallelität zweier voneinander unabhängiger Erscheinungen handelt, sondern dass diese wesensmässig miteinander zusammenhängen müssen.

Bei 60 % aller herdförmig-funktioneller Reaktionen fand sich nämlich eine stärkere und starke Untergliederung durch Bindegewebe bzw. Fett, bei den herdförmigen Hyperplasien in 70 %. Da die beginnende Strukturumbildung zeitlich früher einsetzt als das Auftreten der herdförmig-funktionellen Reaktionen und erst recht als das Auftreten der herdförmigen Hyperplasien, scheint der Strukturumbau eine wesentliche Bedingung für das Auftreten herdförmig-funktioneller und hyperplastischer Reaktionen darzustellen. Dabei wäre es unseres Erachtens falsch, den Strukturumbau nur als mechanisch wirkende Ursache für die herdförmigen Reaktionen aufzufassen. Die mit dem Strukturumbau eintretende Umgestaltung des Kreislaufs, sowie die Untergliederung des ursprünglich homogenen Epithelkörperchenparenchyms sind nur der gestaltliche Ausdruck dafür, dass auch die funktionellen Leistungen in zunehmendem Masse aufgegliedert werden. Wie überall in der Biologie, sind auch hier strukturelle und funktionelle Leistung nicht voneinander zu trennen. Aus der mit dem Alter zunehmenden strukturellen Untergliederung ist nicht zu schliessen, dass es sich hier um einen reinen altersabhängigen Prozess handelt. Unsere Experimente haben nämlich gezeigt, dass das Auftreten einer septalen Gliederung in engem Zusammenhang mit einer immer wieder einsetzenden funktionellen Belastung des Parenchyms steht. Daraus erklärt sich auch, warum nur ein Teil der Epithelkörperchen diese zunehmende herdförmige Reaktion aufweist. Mit aller Zurückhaltung lässt sich

die septale Untergliederung als Ausdruck eines "funktionalen Alters" auffassen. Mit diesen Befunden glauben wir eine wesentliche Bedingung klargestellt zu haben, die für das "Rätsel" des herdförmigen Wachstums verantwortlich ist.

Unsere Untersuchungen haben darüberhinaus jedoch noch eine andere wesentliche Tatsache gezeigt. Wenn die Funktionssteigerung die Ursache für den Beginn eines hyperplastischen Wachstums ist - in diesem Fall des herdförmigen Wachstums -, so folgt daraus nicht - eine häufig fälschlicherweise gezogene Schlussfolgerung -, dass eine derartige hyperplastische Parenchymwucherung in diesem hohen Funktionszustand verbleiben muss. Während eine Hyperplasie mit Strukturumbau einen langdauernden Entwicklungsprozess darstellt, wird die funktionelle Leistung des neu gebildeten Parenchyms ausschliesslich von der Stärke des augenblicklich wirksamen tropen Reizes bestimmt. Es ist deshalb verständlich, dass herdförmige Hyperplasien ganz verschiedenartige Funktionszustände aufweisen können. Für das Epithelkörperchen bedeutet dieses, dass herdförmige Hyperplasien aus hellen Hauptzellen, wasserhellen Zellen und, nach Aufhören des tropen Reizes, auch aus eosinophilen Zellen bestehen können. Je stärker die funktionelle Differenz gegenüber dem übrigen Parenchym ist, umso eindrucksvoller grenzt sich die herdförmige Hyperplasie gegen die Umgebung ab. Wir haben aber betont, dass nicht die funktionelle Differenz das entscheidende Merkmal für die Abgrenzung einer Hyperplasie gegenüber

dem übrigen Parenchym ist, sondern ausschliesslich die durch das Zellwachstum bedingte neue Struktur. Zahlreiche Missverständnisse und Trugschlüsse sind auf die ungenügende Klarstellung dieser Tatsachen zurückzuführen.

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass zwischen der umschriebenen funktionellen Leistungssteigerung (ohne und mit Zellteilung), der langsam einsetzenden Neubildung von Kapillaren bis zur Entwicklung eines neuen Strukturgefüges und der zunehmenden kapsulären Abgrenzung ein absolut fliessender Übergang besteht. Daraus ergibt sich die Berechtigung, auch grössere, abgegrenzte, neugebildete Parenchymbezirke nach Art von Adenomen als Hyperplasien zu bezeichnen. Diese vollkommen fliessende Entwicklungsreihe würde jede grundsätzliche Abgrenzung etwa zwischen den sogenannten Adenomen und den diffusen und herdförmigen Hyperplasien als "gewollt" erscheinen lassen. Die herdförmige Wachstumsreaktion ist damit nur ein Sonderfall der allgemeinen Anpassungshyperplasie (Büngeler), dessen Entstehung in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde.

Von v. Albertini ist versucht worden, als wesensmässigen Unterschied dieser Knotenbildungen gegenüber Hyperplasien die Irreversibilität derartiger Wachstumsprozesse anzuführen. Hierzu ist zu sagen, dass erstens die Irreversibilität derartigen Knotenbildungen nicht eindeutig bewiesen ist, da von uns beispielsweise ausgesprochen funktionelle Rückbildungsvorgänge beobachtet wurden. Zweitens ist eine nicht maligne Gewebsneubildung immer dann irreversibel, wenn neben

der Zellvermehrung auch eine Strukturumwandlung, wie für die herdförmigen Wachstumsvorgänge charakteristisch, eingetreten ist. Dass derartige neugebildete parenchymatöse und mesenchymale Strukturen sich nicht ohne weiteres zurückbilden, erscheint absolut verständlich. Eine wesensmässige Abgrenzung kann hierauf nicht begründet werden.

Abschliessend erscheint es uns notwendig, nochmals auf die Frage des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus einzugehen. Mit dem Begriff des primären Hyperparathyreoidismus ist die Vorstellung verknüpft, dass dabei in den meisten Fällen ein sogenanntes "autonomes" Epithelkörperchen-Adenom vorliegt. Wir haben bereits im Abschnitt II ausgeführt, dass der Begriff "primärer" und "sekundärer Hyperparathyreoidismus" ausschliesslich ein funktioneller Begriff ist und nichts über die Wachstumseigenschaft der sogenannten Epithelkörperchen-Adenome aussagt. In einer Gegenüberstellung (s.S. 36) wurde gezeigt, dass die Epithelkörperchen-Veränderungen beim primären und sekundären Hyperparathyreoidismus in beiden Gruppen nicht einheitlich sind. Sowohl beim primären als auch beim sekundären Hyperparathyreoidismus können im Epithelkörperchen diffuse Hyperplasien verschiedener Aktivitätsstufen vorliegen, sowie auch herdförmige Hyperplasien nach Art der sogenannten Adenome. Der Unterschied in den Epithelkörperchen-Befunden besteht lediglich darin, dass beim primären Hyperparathyreoidismus wesentlich häufiger Adenome vorliegen und nur zu einem geringen

Prozentsatz diffuse Hyperplasien und dass die Adenome beim primären Hyperparathyreoidismus wesentlich grösser sind. Hierzu ist festzustellen, dass die Grösse eines Adenoms ausschliesslich von der Stärke des tropen Reizes abhängt, bei dem es dann zum typischen Krankheitsbild der v. Recklinghausen'schen Erkrankung kommt. Als wesentlicher Unterschied zwischen den Adenomen beim primären und beim sekundären Hyperparathyreoidismus wird angegeben, dass die Mikroadenome des sekundären Hyperparathyreoidismus meist multipel seien, während es sich bei den Adenomen des primären Hyperparathyreoidismus meist nur um eine Knotenbildung handle. Es mehren sich jedoch die Beobachtungen (Rogers und Mitarbeiter; Loicq und Mitarbeiter; Bruinsslot; Underdahl und Mitarbeiter; Frohner und Wolgamot; Marshall und Sloper; Moldaver und Mitarbeiter (1954); McCormack und Mitarbeiter; Moldaver und Mitarbeiter (1958); Zubrod und Mitarbeiter), die über das gleichzeitige Vorkommen mehrerer Adenome in verschiedenen Epithelkörperchen berichten. Besonders wesentlich erscheint uns der Hinweis, dass auch beim primären Hyperparathyreoidismus ausgesprochen herdförmige Epithelkörperchen-Hyperplasien vorzukommen scheinen, wie z.B. die Abb. 6 und 7 in der Veröffentlichung von Cope, Keynes, Roth und Castleman zeigen. Von diesen Autoren wird auch ausdrücklich betont, dass das Bild der sogenannten "Primary Chief-Cell Hyperplasia" beim primären Hyperparathyreoidismus, bei der es sich also nicht um ein sogenanntes Adenom handelt, mikroskopisch nicht von einer Epithelkörperchenveränderung bei sekundärem Hyperparathyreoidismus zu

unterscheiden sei. Es handelt sich demnach bei dem Unterschied zwischen primärem zu sekundärem Hyperparathyreoidismus lediglich um eine verschiedenartige Störung im Funktionskreis der Epithelkörperchen, nicht jedoch um eine grundsätzlich unterscheidbare Epithelkörperchen-Veränderung selbst. Schliesslich sei noch darauf eingegangen, dass von zahlreichen Autoren (s. Wernly) als wesensmässiger Ausdruck eines Unterschieds der sogenannten echten Epithelkörperchen-Adenome gegenüber den Epithelkörperchen-Veränderungen beim sekundären Hyperparathyreoidismus angeführt wird, dass die Zellkerne in den Adenomen durch eine Grössenveränderung sowie durch eine stärkere Polymorphie gekennzeichnet seien. V. Albertini selbst, der am stärksten die Meinung vertritt, dass es sich bei den Epithelkörperchen-Adenomen nicht um einen hyperplastischen Wachstumsvorgang handelt, weist darauf hin, dass die Kernveränderungen im Adenom keinen wesensmässigen Unterschied bedeuten, sondern lediglich Ausdruck einer "degenerativen Polymorphie" sind.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass alle sogenannten Unterscheidungsmerkmale der Epithelkörperchen-Adenome beim primären Hyperparathyreoidismus gegenüber den Hyperplasien beim sekundären Hyperparathyreoidismus Ausdruck der besonderen funktionellen Gesamtstörung und nicht Folge eines wesensmässig anderen Wachstumsvorgangs sind.

Nachdem durch die ursprünglich als "heuristisches Arbeitsprinzip" gedachten Vorstellungen von Büngeler klare Begriffsbestimmungen in der Geschwulstpathologie gegeben wurden, war der Weg frei zur Bearbeitung des Problems der sogenannten gutartigen knotigen Wachstumsprozesse. Zahlreiche experimentelle Untersuchungen haben diese Vorstellung inzwischen bestätigt (Büngeler und Dontenwill).

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht zu zeigen, dass knotige Wachstumsreaktionen aufgrund besonderer Bedingungen entstehen und ihrem Wesen nach einen Sonderfall einer Anpassungshyperplasie des Epithelkörperchens darstellen.

V. Zusammenfassung

1. An 173 Epithelkörperchen des Menschen und durch experimentelle Untersuchungen an 40 Ratten wird die herdförmige Hyperplasie und ihre Abhängigkeit von Struktur und Funktion untersucht.
2. Beim Menschen zeigt das normale Epithelkörperchen mit zunehmendem Alter eine fortschreitende Parenchymuntergliederung durch Bindegewebe und Fett.
3. Im normalen Epithelkörperchen herrscht durchschnittlich eine mittlere Aktivität, mit gewissen Altersunterschieden. Während das Epithelkörperchen in seinen Parenchymzellen meist einen gleichmässigen oder zumindest nahezu gleichmässigen Funktionszustand aufweist, finden sich, mit dem Alter zunehmend, herdförmige, unterschiedlich funktionelle Reaktionen. Darüberhinaus sind im normalen Epithelkörperchen in geringer Zahl herdförmige Hyperplasien zu beobachten.
4. Die zunehmende Untergliederung des Epithelkörperchenparenchyms durch Binde- und Fettgewebe sowie das im Alter vermehrte Auftreten herdförmiger, unterschiedlich funktioneller und herdförmig-hyperplastischer Reaktionen sind nicht voneinander unabhängige Vorgänge; es besteht zwischen ihnen eine direkte Beziehung.

5. Die eosinophilen Zellen stellen keine besondere Zellart, sondern lediglich ein funktionelles Zustandsbild nach hoher Zellaktivierung dar. Das Auftreten eosinophiler Komplexe ist der sichtbare Ausdruck stattgefundener herdförmiger Reaktionen.
6. Im hyperplastischen Epithelkörperchen sind ebenfalls septale Untergliederungen durch Bindegewebe und Fett zu beobachten, sie treten jedoch später und in geringerer Ausprägung auf.
7. Im hochaktiven Epithelkörperchen finden sich ebenso wie im normalen Epithelkörperchen verschiedene Reaktionsformen des Parenchyms. Dabei sind die umschriebenen lokal begrenzten Reaktionen vorwiegend nur in Form herdförmiger Hyperplasien vorhanden.
8. Herdförmige Hyperplasien sind nicht nur durch die Zellvermehrung, sondern vor allem durch das Auftreten eines neuen Strukturgerüsts gekennzeichnet. Sie entsprechen dem Begriff des Mikroadenoms.
9. Die experimentellen Untersuchungen bestätigen die beim Menschen erhobenen Befunde. Wiederholte starke Stimulierungen des Epithelkörperchens führen zu einer fortschreitenden Untergliederung des Parenchyms durch Bindegewebe. Mit dem Auftreten stärkerer septaler Untergliederungen werden herdförmige Hyperplasien beobachtet.

10. Es ergibt sich, dass der Strukturwandel im Epithelkörperchen durch stärkere septale Untergliederung eine wesentliche Bedingung für das Auftreten herdförmig-funktioneller und herdförmig-hyperplastischer Wachstumsvorgänge darstellt. Der fliessende Übergang zwischen herdförmigen Funktionssteigerungen und herdförmigen Hyperplasien mit zunehmender bindegewebiger Abgrenzung (Adenom) zeigt, dass knotige Wachstumsvorgänge lediglich Sonderfälle einer Anpassungshyperplasie des Epithelkörperchens sind.

Literaturverzeichnis

Albertini, v., A.: Histologische Geschwulstdiagnostik.

Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1955.

Albright, F., J.C. Aub and W. Bauer: Hyperparathyreoidism.

A common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic.
J.Amer.Med.Assoc. 102, 1276(1934)

Albright, F., E. Bloomberg, B. Castleman and E.D. Churchill:

Hyperparathyreoidism due to a diffuse Hyperplasia of all parathyroid glands rather than to a parathyroid adenoma of one gland. Clinical studies on three such cases.
Arch.Int.Med. 54, 315(1934)

Albright, F., and E.C. Reifenstein: The parathyroid glands and metabolic bone diseases.

Baltimore: Williams and Wilkins Company 1948

Albright, F., H.W. Sulkovitch and E. Bloomberg: Hyperparathyreoidism due to a idiopathic hypertrophy (hyperplasia?) of parathyroid tissue.

Arch.Int.Med. 62, 199(1938)

Allara, E.: Lo stroma delle paratiroidi nelle varie età.

Anat.Anz. 80, 401(1935)

Anselmino, K. und F. Hoffmann: Die Wirkstoffe des Hypophysenvorderlappens.

Hdb.d.exper.Pharmakol.Erg.Werk Bd.9,
Springer-Verlag, Berlin, 1941

Bargmann, W.: Schilddrüse, Epithelkörperchen, Langerhanssche Inseln.

Innersekretorische Drüsen I, Hdb.d.mikros.Anat.
d. Mensch., Julius Springer-Verlag, 1939

(b): Die funktionelle Morphologie der Hormonbildungs-
stätten.

Klin.Wschr. 1955, 322

Baumann, E.J., and D.B. Sprinson: Hyperparathyreoidism
produced by diet.

Amer.J.Physiol. 125, 741(1939)

Benjamins: Über die Glandulae parathyroideae.

Beitr.path.Anat. 31, 143(1902)

Bergstrand: Über Tumoren und hyperplastische Zustände der
Nebenschilddrüsen.

Acta med.scandinav., 54, 539(1921)

Black, B.K., and L.V. Ackermann: Tumors of the parathyroid.
A review of twenty-three cases.

Cancer(NY) 3, 415(1950)

Blumenthal, H.T.: Aging processes in the endocrine glands of
various strains of normal mice: Relationship of
hypophyseal activity to aging changes in other
endocrine glands.

J.of Gerontol. 10, 3(1955)

Bogdonoff, M.D., A.H. Woods, J.E. White and F.L. Engel:
Hyperparathyreoidism.

Amer.J.Med. 21, 583(1956)

Bruinsslot, W.J.: Hyperparathyroidie.

Nederl.Tijdschr.Geneesk. 1952, 2114

Büngeler, W.: Die Definition des Geschwulstbegriffes und
die Abgrenzung der Hyperplasien gegenüber
den Geschwülsten.

Verh.dtsch.path.Ges. 1951, 10

Büngeler, W., und W. Dontenwill: Hormonell ausgelöste ge-
schwulstartige Hyperplasien, hyperplasio-
gene Geschwülste und ihre Verhaltensweisen.
Dtsch.Med.Wehschr. 84, Nr.42, 1885(1959)

Bulbring: Über die Beziehungen zwischen Epithelkörperchen,
Calciumstoffwechsel und Knochenwachstum.
Arch.exper.Path.u.Pharmakol. 162, 209(1931)

Burrows, R.B.: Variations produced in bones of growing rats
by parathyroid extracts.
Amer.J.Anat. 62, 237(1938)

Cantarow, A., H.L. Stewart and E.L. Housel: Experimental
acute hyperparathyreoidism. II. Morphologic
changes.

Endocrinology(Springfield), 22, 13(1938)

Carnes, W.H., A.M. Pappenheimer and H.C. Stoerk: Volume of
parathyroid gland in relation to dietary
calcium and phosphorus.

Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 51, 514(1942)

Castleman, B.: Tumors of the parathyroid gland.

Atlas of tumor Pathology, Sect.IV, Fasc.15, 1952

Castleman, B., and O. Cope: Primary parathyroid Hypertrophy and Hyperplasia.

Bull.Hosp.Joint Diseases 12, 368(1951)

Castleman, B., and T.B. Mallory: The pathology of the parathyroid gland in Hyperparathyreoidism. Study of 25 cases.

Amer.J.Path. 11, 1(1935)

(b): Parathyroid hyperplasia in chronic renal insufficiency.

Amer.J.Path. 13, 553(1937)

Cope, O., W.M. Keynes, S.I. Roth, and B. Castleman: Primary chief-cell Hyperplasia of the parathyroid glands: A new entity in the surgery of Hyperparathyreoidism.

Ann.Surg., Vol. 148, 3(1958)

Cosgrove, K.E., and K.A. La Tourette: Multiple myeloma simulating hyperparathyreoidism. A clinical-pathological study.

Amer.J.Med. 15, 862(1953)

Danisch, F.: Die menschlichen Epithelkörperchen im Senium.

Frankf.Z.Path. 30, 443(1924)

(b): Die menschlichen Epithelkörperchen im Senium.

Frankf.Z.Path. 32, 188(1925)

Drake, T.G., F. Albright and B. Castleman: Parathyroid hyperplasia in rabbits produced by parenteral phosphate administration.

J.Clin.Invest. 16, 203(1937)

Easson, L.H., J.S. Faulds and J.N. Hartley: Von Reckling-
hausen's disease of bone associated with
idiopathic steatorrhea.

J.Roy.Coll.Surg.Edinburgh, 3, 193(1958)

Eder, M., und F. Hartl: Zur funktionellen Morphologie der
Epithelkörperchen.

Beitr.path.Anat. 115, 471(1955)

Eger, W.: Über Ostitis fibrosa und Epithelkörperchen im
Experiment.

Beitr.path.Anat. 100, 19(1938)

(b): Weitere Untersuchungen zur experimentellen
Ostitis fibrosa.

Virchows Arch. 306, 183(1940)

(c): Die experimentelle Ostitis fibrosa generalisata
und ihre Stellung zur renalen Rachitis.

Klin.Wschr. 1941, 353

(d): Osteodystrophia fibrosa generalisata, Epithel-
körperchen und Niere.

Frankf.Z.Path. 56, 369(1942)

(e): Die Epithelkörperchen, Vitamin D und AT 10
und die Beziehungen zu den Knochen.

Klin.Wschr. 1942, 859

(f): Epithelkörperchen und generalisierte Knochen-
erkrankungen.

Verh.dtsch.path.Ges. 83, 246(1947)

(g): Ein Beitrag über die Beziehungen der chroni-
schen Niereninsuffizienz zu innersekretorischen
Drüsen an Hand experimenteller Untersuchungen.

Klin.Wschr. 1953, 409

- Eger, W. (h) : Der experimentelle Hyperparathyreoidismus.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 62, 403(1956)
- Eger, W., und H.D. Gothe: Experimentelle Untersuchungen über
die Beziehungen der Epithelkörperchen zur
Hypophyse unter gleichzeitiger Berücksichtigung
der Nebennieren und Nieren.
Z.exper.Med. 124, 310(1954)
- Eger, W., und H. Laup: Experimentelle Untersuchungen zur
sogenannten Strontiumrachitis. Ein Beitrag
zu den hormonalen und enzymatischen Korrelatio-
nen generalisierter Knochenerkrankungen.
Beitr.path.Anat. 113, 337(1953)
- Eger, W., und H. van Lessen: Beiträge zu einer funktionellen
Deutung der Zelltypen menschlicher Epithel-
körperchen mit der Wertung ihres Verhaltens
bei den verschiedenen Funktionszuständen.
Zieglers Beitr.path.Anat. 114, 323(1955)
- Engfeldt, B.: Studies on parathyroid function in relation to
hormonal influences and dietetic conditions.
Acta endocrinol.(Copenh.) Suppl.6(1950)
- Engfeldt, B., S.O. Hjertquist and J.R. Strandh: The parathyroid
function in longterm dietary experiments.
Acta endocrinol.(Copenh.) 15, 119(1954)
- Erdheim, J.: Zur normalen und pathologischen Histologie der
Glandula thyroidea, parathyroidea und Hypophysis.
Beitr.path.Anat. 33, 158(1903)
- (b): Über Epithelkörperchenbefunde bei Osteomalazie.
Sitzungsber.Akad.Wiss.Wien, Math.-naturwiss.
Kl. 116, 311(1907)

Fazekas, I.Gy.: Vergrößerung der Nebenschilddrüsen durch
einfache acidotische Verbindungen.

Virchows Arch. 324, 531(1954)

Fritz, G.E., and O.A. Birnes: The cell type of secondary
parathyroid hyperplasia.

Amer.J.Path. 27, 265(1951)

Frohner, R.N., and J.C. Wolgamot: Primary hyperparathyreoidism:
five cases in one family.

Ann.Int.Med. 40, 765(1954)

Gaethgens, G.: Über experimentelle Erzeugung von Ostitis fi-
brosa durch Bleiacetat-, Narkose- und Glukose-
behandlung an Ratten.

Frankf.Z.Path. 45, 543(1933)

Getzowa, S.: Über die Glandula parathyroidea, intrathyroidale
Zellhaufen derselben und Reste des postbran-
chialen Körpers.

Virchows Arch. 188, 181(1907)

Gilmour, J.R., et W.J. Martin: zit. nach Wernly und Berdjis -
Chamsi.

J.Path.a.Bacter. 44, 431(1937)

Greenwald, I., and J. Gross: The effect of long-continued
administration of parathyroid extract upon the
excretion of phosphorus and calcium.

J.of Biol.Chem. 68, 325(1926)

Greep, R.O.: The Physiology and Chemistry of the Parathyroid
Hormone.

The Hormones I, 255 Akad.Press, G. Pincus und
K.V. Thiman, New York 1948

Gossmann, H.P.: Über das Vorkommen von Fettgewebe und Lipoiden im Epithelkörperchen, Schilddrüse und Nebenniere des Menschen.

Virchows Arch. 265, 137(1927)

Ham, A.W., V. Littner, T.G. Drake, E.C. Robertson and F.F. Tisdall: Physiological hypertrophy of the parathyroide, its cause and its relation to rickets.

Amer.J.Path. 16, 277(1940)

Hamperl, H.: Über das Vorkommen von Onkozyten in verschiedenen Organen und ihren Geschwülsten(Mundspeicheldrüsen, Bauchspeicheldrüse, Epithelkörperchen, Hypophyse, Schilddrüse und Eileiter).

Virchows Arch. 298, 327(1936)

Hanke, H.: Über experimentelle Osteodystrophia fibrosa.

Frankf.Z.Path. 48, 171(1935)

Hanssler, H.: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Nebenschilddrüse bei diätetisch erzeugter Rachitis und Tetanie.

Z.exper.Med. 123, 91(1954)

Herxheimer, G.: Die Epithelkörperchen.

Hdb.spez.path.Anat.u.Histol., Bd. 8,
Julius Springer-Verlag, Berlin 1926

Highman, W.J., and B. Hamilton: Hyperparathyreoidism secondary to experimental renal insufficiency.

Arch.of Path. 26, 1029(1938)

Hofheinz: Über Vergrößerungen der Epithelkörperchen bei Ostitis fibrosa und verwandten Krankheitsbildern
Virchows Arch. 256, 705(1925)

Hohlbaum: Beiträge zur Kenntnis der Epithelkörperchenfunktion.

Beitr.path.Anat. 53, 91(1912)

Ishikawa, Ts.: Beitrag zur Histologie des menschlichen Epithelkörperchens.

Fukuoka-Ikwadaigaku-Zasshi(jap.) 29, 828(1936)

Jaffe, H.L., and A. Bodansky: Experimental fibrous osteodystrophy in hyperparathyroid dogs.

J.of Exper.Med. 52, 669(1930)

(b): Experimental osteitis fibrosa cystica in dogs.

Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 27, 795(1933)

Jaffe, H.L., A. Bodansky and J.E. Blair: Fibrous osteodystrophy in experimental hyperparathyreoidism of guinea pigs.

Arch.of Path. 11, 207(1931)

(b): The influence of age and of duration of treatment on the production and repair of bone lesions in experimental hyperparathyreoidism.

J.of Exper.Med. 55, 139(1932)

(c): The effect of parathormone and ammoniumchloride on the bones of rabbits.

J.of Exper.Med. 55, 695(1932)

Jarett, W.A., H.L. Peters and A.M. Pappenheimer: Parathyroid enlargement in rats following experimental reduction of kidney substance.

Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 32, 1211(1935)

Johnson, J.L.: Experimental chronic hyperparathyreoidism.

II. Osteitis fibrosa produced in rats.

Amer.J.Med.Sci. 183, 761(1932)

Katase: Einfluss von Ernährung auf die Konstitution der Organe.

Urban & Schwarzenberg, Berlin 1931

Kohn: Die Epithelkörperchen.

Erg.Anat. 9, 194(1900)

Koopmann, H.: Beitrag zur Epithelkörperchenfrage unter besonderer

Berücksichtigung der Azidophilie der Zelle.

Frankf.Z.Path.25, 342(1921)

Kürsteiner: Die Epithelkörperchen des Menschen und ihre Be-

ziehungen zu Thyroidea und Thymus.

Anat.H. 11, 353(1899)

Leberman, P.R.: Effect of experimental chronic hyperparathyreoidism on the kidney of the dog.

Sur.Gynec.Obstet. 70, 925(1940)

Loicq, R., P. Cogniaux, P.-P. Lambert et S. Zylberszac: A

propos d'un cas d'adénomes multiples des parathyroides.

Acta clin.belg. 6, 51(1951)

Luce, E.M.: The size of the parathyroids of rats and the effect of a diet deficient in calcium.

J.of Path.Bact. 26, 200(1923)

Mach, R.S., et E. Rutishauser: Les ostéodystrophies rénales

études expérimentale et clinique des lésions osseuses en cours des néphrites.

Helvet.Med.Acta 4, 423(1937)

- Maresch: Beiträge zur Kenntnis der Hyperplasie und Tumoren
der Epithelkörperchen.
Frankf.Z.Path. 19, 159 (1916)
- Marine, D.: Parathyroid hypertrophy and hyperplasia in fowls.
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 11, 117 (1913/14)
- Marshall, A.H.E., and J.C. Sloper: Pluriglandular adenomatosis
of the pituitary, parathyroid and pancreatic
islets-cells associated with lipomatosis.
J.of Path. 68, 225 (1954)
- Marshall, S.F., and T.A. Lamphier: Parathyroid adenoma.
Surg.Clin.N.Amer. 1951, 849
- Martin, E., et E. Rutishauser: Osteomalacie et rein.
Bull.et Mem.Soc.méd.Hôsp., Paris 4. Ser.,
67, 958 (1951)
- McCallum: Tumor of the parathyroid gland.
Johns Hopkins hosp.bull. 15, 87 (1905)
- McCormack, L.J., P.G. Skillern and S.O. Hoen: Multiple simul-
taneously occurring endocrine tumors.
Amer.J.Path. 32, 632 (1956)
- McLean, F.C., and W. Bloom: Calcification and ossification:
Mobilisation of bone salt by parathyroid extract.
Arch.of Path. 32, 315 (1941)
- Meisel, M.: Epithelkörperchentumoren und Ostitis fibrosa
generalisata cystica v. Recklinghausen.
Frankf.Z.Path. 51, 104 (1938)

Moldaver, M.P., E. Gechman, D. Friedman and I. Snapper: Hyperparathyreoidism caused by four parathyroid adenomas in two patients with congenital renal disease.

Metabolism 7, 681(1958)

Moldaver, M.P., G.L. Nardi and J.W. Raker: Concomitance of multiple adenomas of the parathyroids and pancreatic islets with tumor of the pituitary: A syndrome with familial incidence.

Amer.J.Med.Sci. 228, 190(1954)

Noodt, K.: Zur normalen und pathologischen Histologie der Epithelkörperchen.

Virchows Arch. 756, 262(1922)

Norris, E.H.: zit. nach Bargmann(a)

Contr. Embryol., Carnegie Inst. Wash. 26, 247(1937)

(b): Collective review; parathyroid adenoma. Study of 322 cases.

Ref.Internat.Abstr.Surg., Surg.etc. 84, 1(1947)

Ohntrup, H.: Untersuchungen über Epithelkörperchenveränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz.

Beitr.path.Anat. 105, 489(1941)

Oliver, W.A.: Acute Hyperparathyreoidism.

Lancet 2, 240(1939)

Oppen, L., and T. Thale: The influence of pregnancy, hypervitaminosis-D and partial nephrectomy on the volume of the parathyroid glands in rats.

Amer.J.Physiol. 139, 406(1943)

- Pappenheimer, A.M.: The effect of experimental reduction of kidney substance upon the parathyroid glands and skeletal tissue.
J.of 'Exper.Med. 64, 965(1936)
- Pappenheimer, A.M., and J.W. Johnson: Effect of the parathyroid-extract upon volume of the parathyroid glands in normal and partially nephrectomized rats.
Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 38, 777(1938)
- Pappenheimer, A.M., and S.L. Wilens: Enlargement of the parathyroid glands in renal disease.
Amer.J.Path. 11, 73(1935)
- Patt, H.M., and A.B. Luckhardt: Relationship of low blood calcium to parathyroid secretion.
Endocrinology(Springfield) 31, 384(1942)
- Pellegrini, G., e L. Rossi: Iperplasia paratiroidea nella nefropatia sperimentale da tartrati.
Boll.Soc.ital.Pat. 2, 13(1951)
- Petersen: Anatomische Studie über die Glandulae parathyroideae des Menschen.
Virchows Arch. 174, 413(1903)
- Pierre, M., P. de Boissezon et Ch. Lombard: Variations pondérales des parathyroides externe du lapin et du chien sous influence d'injections parentérales répétéés de phosphate de sodium et du gluconate de calcium.
C.r.Soc.Biol.(Paris) 130, 341(1939)
- Plenk, H.: Über argyrophile Fasern und ihre Bildungszellen.
Erg.Anat. 27, 302(1927)

- Plimpton, C.H., and A. Gellhorn: Hypercalcemia in malignant disease without evidence of bone destruction.
Amer.J.Med. 21, 750(1956)
- Pollak, V.E., A.F. Schneider, G. Freund and R.M. Kark: Chronic renal disease with secondary hyperparathyreoidism.
A.M.A.Arch.int.Med. 103, 200(1959)
- Radnai, P.: Untersuchung der Nebenschilddrüsen bei Nierenkranken.
Frankf.Z.Path. 46, 97(1934)
- Ritter: Über Epithelkörperchenbefunde bei Rachitis und anderen Knochenerkrankungen.
Frankf.Z.Path. 24, 137(1920)
- Rogers, H.M., L.B. Woolner, S.M. Johns and R.G. Sprague: Multiple parathyroid adenomas associated with islet-cell tumors of the pancreas.
M.Clin.N.Amer. 33, 1141(1949)
- Rucart, G.: Classification et valeur fonctionelle des cellules parathyroïdiennes des mammifères.
Arch.d'Anat. 38, 1(1949)
- Rucart, G., et C. Champy: Valeur fonctionelle des cellules parathyroïdiennes.
C.r.Soc.Biol.(Paris) 141, 253(1947)
- Rutishauser, E.: Über experimentelle Erzeugung von Ostitis fibrosa.
Zbl.Path. 53, 305(1932)

- Sandritter, W., K. Federlin und D. Geratz: Zur Morphologie und Funktion der Epithelkörperchen. I. Quantitative und qualitative histochemische Untersuchungen an Epithelkörperchen von Ratten.
Frankf.Z.Path. 66, 290(1955)
- Schall: Epithelkörperchenbefunde bei 150 Kriegssektionen.
Inaugurationsdissertation, Freiburg 1919
- Sèze, de, S., A. Lichtwitz, D. Hioco et Ph. Bordier: Ostéomalacie compliquée d'hyperparathyroïdie ou forme ostéomalacique d'hyperparathyroïdie.
Rev.Rheumat. 25, 111(1958)
- Simpson, M.E., H.M. Evans and Ch.H. Li: The growth of hypophysectomized female rats following chronic treatment with pure pituitary growth hormone.
Growth 13, 151(1949)
- Snapper, Í., L.B. Turner and H.L. Moscovitz: Multiple Myeloma.
Grune & Stratton, New York 1953
- Sommers, S.C., and Th.L. Young: Oxyphil parathyroid adenomas.
Amer.J.Path. 28, 673(1952)
- Steiger, U.: Osteomalazie bei Sprue mit sekundarem Hyperparathyreoidismus.
Z.Rheumaforsch. 17, 306(1958)
- Talmage, R.V., J.R. Elliot and A.C. Enders: Parathyroid function as studied by continued peritoneal lavage in nephrectomized rats.
Endocrinology(Springfield) 61, 256(1957)

- Todayo, R.: Über das Verhalten der Epithelkörperchen bei
Osteomalazie und Osteoporose.
Frankf.Z.Path. 10, 219(1912)
- Törnblom, N.: zit. nach Tonutti, Lehrb.spez.path.Anat.Kaufmann.
Acta Endocrinol.(Copenh.) Suppl. 4, 5(1949)
- Trier, J.St.: The fine structure of the parathyroid glands.
J.Biophys.a.Biochem.Cytol. 4, 13(1958)
- Tuschtschenko, M.A.: Veränderungen der Epithelkörperchen bei
Niereninsuffizienz.
Arch.Path. 11, H. 2, 43(1949) russ.
- Uehlinger, E.: D - Avitaminose und renale Osteomalazie.
Schweiz.med.Wschr. 1955, 521
- Underdahl, L.O., L.B. Woolner and B.M. Black: Multiple endocrine
adenomas: report of 8 cases in which the para-
thyroids, pituitary and pancreatic islets were
involved.
J.Clin.Endocrin.a.Metabolism 13, 20(1953)
- Verebely, v., J.: Beitrag zur Pathologie der branchialen
Epithelkörperchen.
Virchows Arch. 187, 80(1907)
- Vines: The parathyroid glands in relation to disease.
E. Arnold & Co, London 1924
- Warren, S., and J.R.E. Morgan: zit. nach Eger und v. Lessen.
Arch.of Path. 20, 823(1935)
- Washburn, W.W.: Hyperparathyreoidism with special reference to
the parathyroid adenoma.
California Med. 48, 240(1938)

Welsh, R.: Concerning the parathyroid glands.

J.Anat.a.Physiol. 1898

Wernly, M.: Parathyroidea.

Klinik der inneren Sekretion, Labhardt, A.,
Springer- Verlag 1957

Wernly, M., et Ch. Berdjis-Chamsi: Les parathyroides humaines.

Benno Schwabe & Co, Basel 1946

Weymouth, R.J.: The cytology of the parathyroid glands of the
rat after bilateral nephrectomy, administration
of parathyroid hormone and hypophysectomy.

Anat.Rec. 127, 509(1957)

Woolner, B.L., F.R. Keating and B.M. Black: Tumors and hyper-
plasia of the parathyroid glands. A review of
the pathological findings in 140 cases of
primary Hyperparathyreoidism.

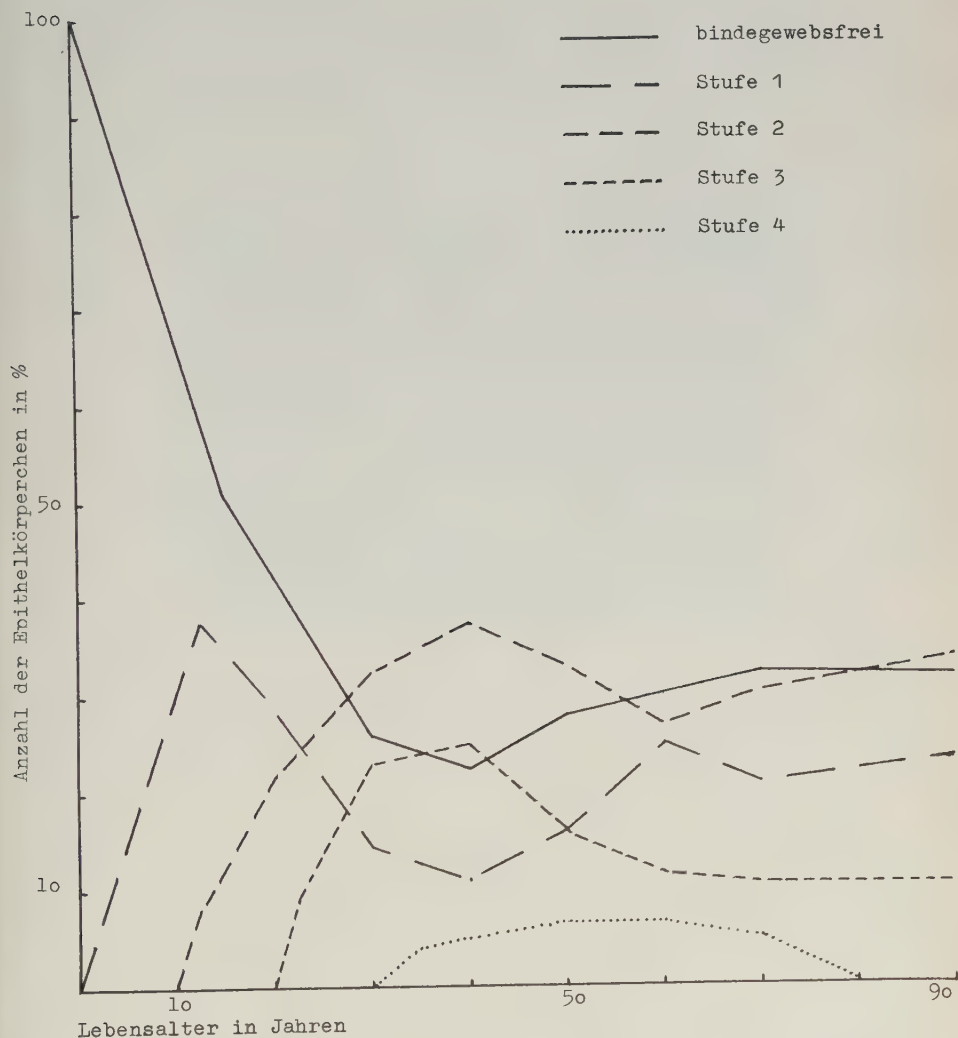
Cancer(NY) 5, 1069(1952)

Zubrod, Ch.G., W. Pieper, T.F. Hilbish, R. Smith, Th. Dutscher
and P. Wermer: Acromegaly, jejunal ulcers and
hypersecretion of gastric juice.

Ann.intern.Med. 49, 1389(1958)

Abbildungen

Abb. 1: Die bindegewebige Parenchymuntergliederung in ihrer Abhängigkeit vom Alter beim normalen Epithelkörperchen.



Lebensalter in Jahren

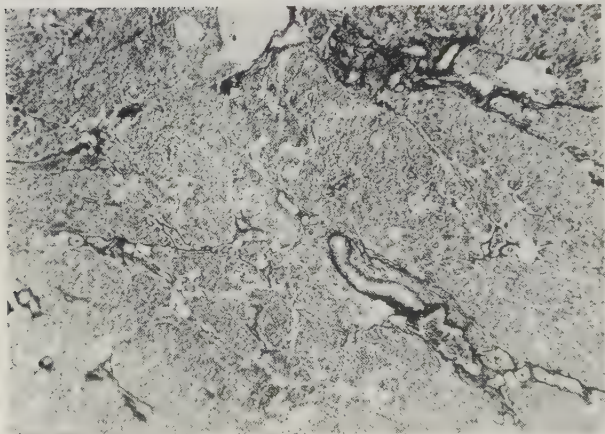
Stufe 1: Geringe, jedoch deutliche Bindegewebsvermehrung, stellenweise feinlobuläre Parenchymgliederung.

Stufe 2: Feine Septen, beginnende lobäre Untergliederung.

Stufe 3: Größere Septen mit stärkerer lobärer Parenchymuntergliederung.

Stufe 4: Sehr starke Bindegewebsvermehrung, weitgehende Aufgliederung.

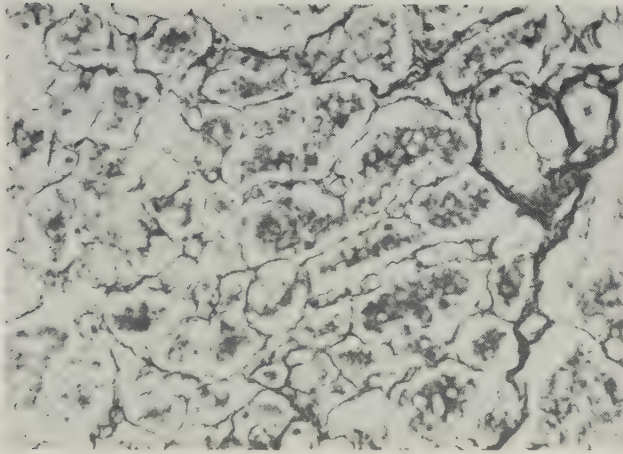
Abb. 2: S.Nr. 521/52, männl., 68 Jhr.,
Färbung nach v. Gieson,
Vergrößerung 23 fach.



Untergliederung des Epithelkörperchen-
parenchyms durch Bindegewebe.

Zahlreiche mittlere Septen, die hier vor-
wiegend vom Gefäßbindegewebe aus in das
Parenchym einstrahlen, bedingen eine lobäre,
stellenweise lobuläre, Untergliederung
(Beispiel für "Stufe 3" der Abb. 1).

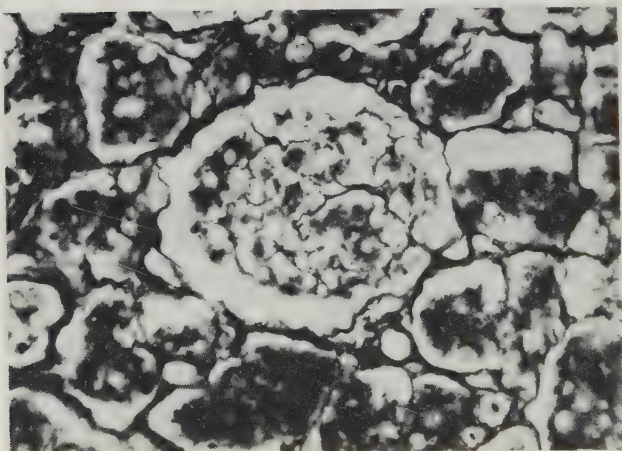
Abb. 3: S.Nr. 829/52, männl., 64 Jhr.,
Reaktion nach Bielschowsky-Pap,
Vergrößerung 332 fach.



Argyrophile Kapillarfaser-netze.

Netzartige Zusammenhänge zahlreicher,
meist entfalteter, Kapillaren, die das
Parenchym, das überwiegend aus hellen
Hauptzellen besteht, in kleine Zell-
gruppen unterteilen.

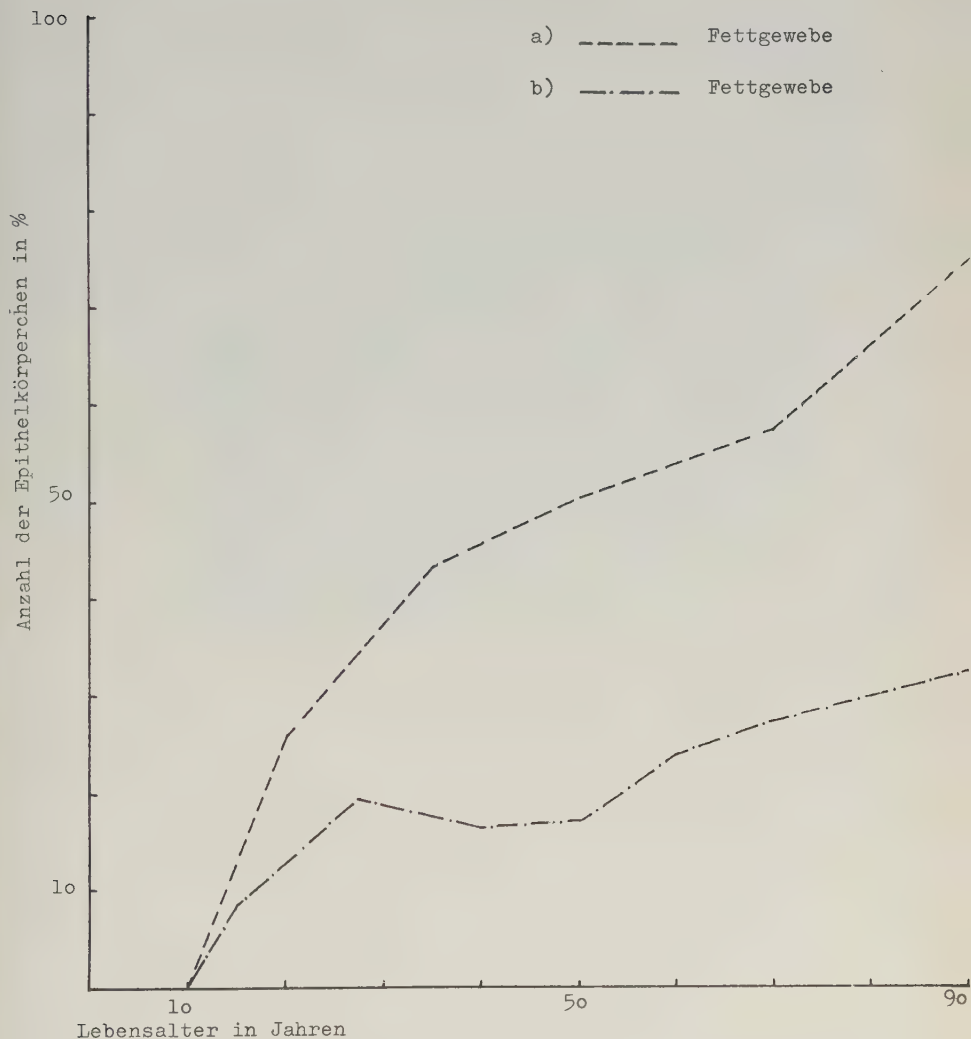
Abb. 4: S.Nr. 829/52, männl., 64 Jhr.,
Reaktion nach Bielschowsky-Pap,
Vergrößerung 530 fach.



Argyrophile Einzelfasern.

In der Mitte des Bildes ein Zellkomplex
aus wasserhellen Zellen. In diesen strahlen
zahlreiche Einzelfasern ein und umspinnen
die einzelnen Zellen, im Unterschied zur
Umgebung. S.a. Abb. 3.

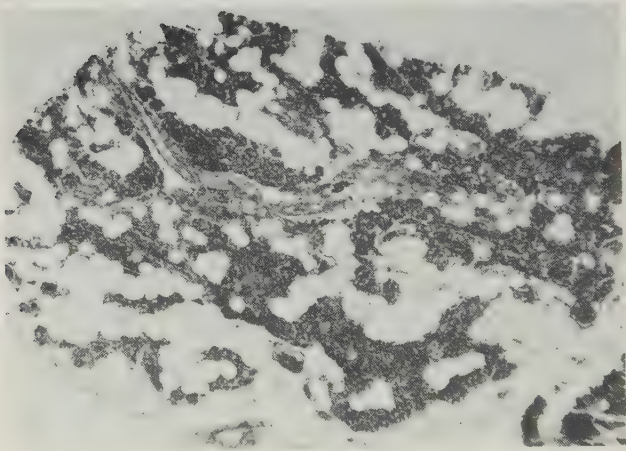
Abb. 5: Die Fettgewebsentwicklung in ihrer Abhängigkeit
zum Alter: a) beim normalen Epithelkörperchen
b) beim hyperplastischen "



Lebensalter in Jahren

Die obere der beiden Kurven zeigt die altersabhängige Vermehrung stärker fettgewebshaltiger Epithelkörperchen bei Normalfällen (a). Die untere Kurve zeigt das Verhalten stärker fettgewebshaltiger Epithelkörperchen bei Fällen mit gesteigerter Parenchymaktivität (b).

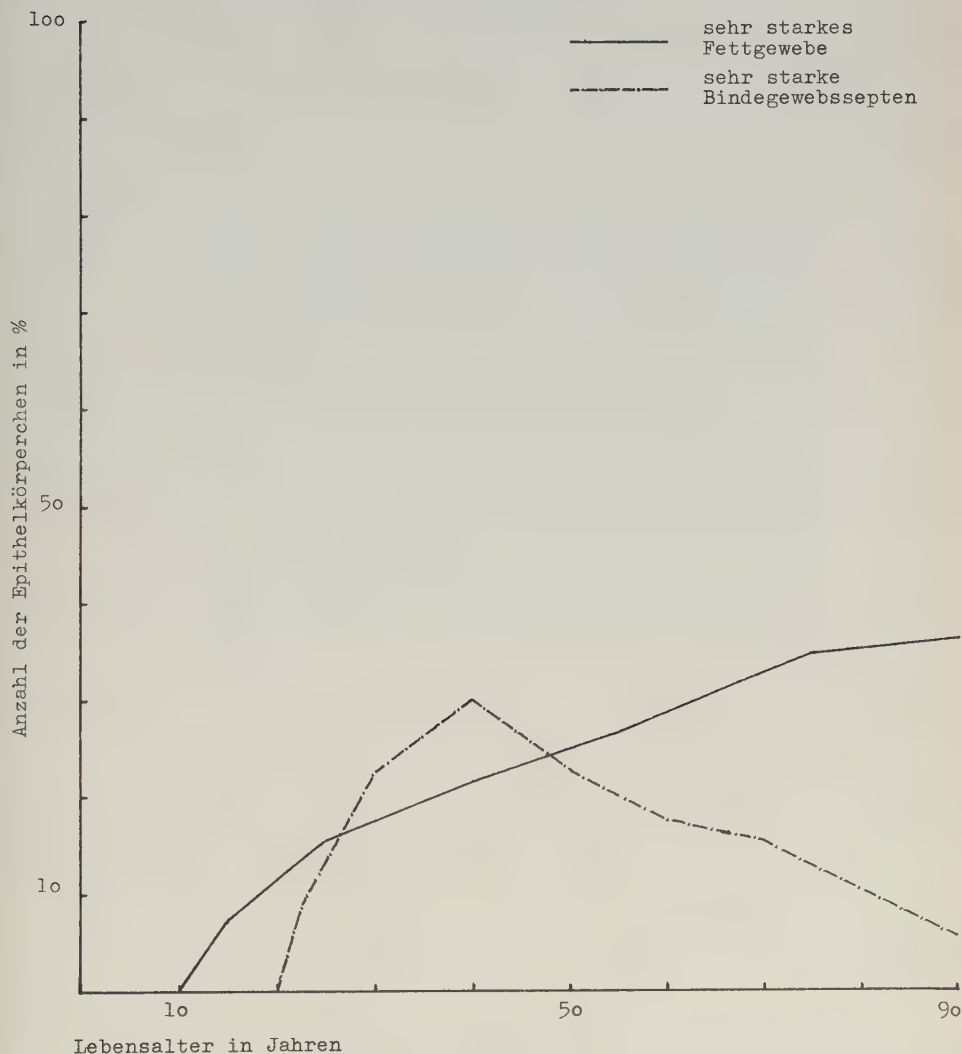
Abb. 6: S.Nr. 826/52, weibl., 71 Jhr.,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 47 fach.



Untergliederung des Epithelkörperchen-
parenchyms durch Fettgewebe.

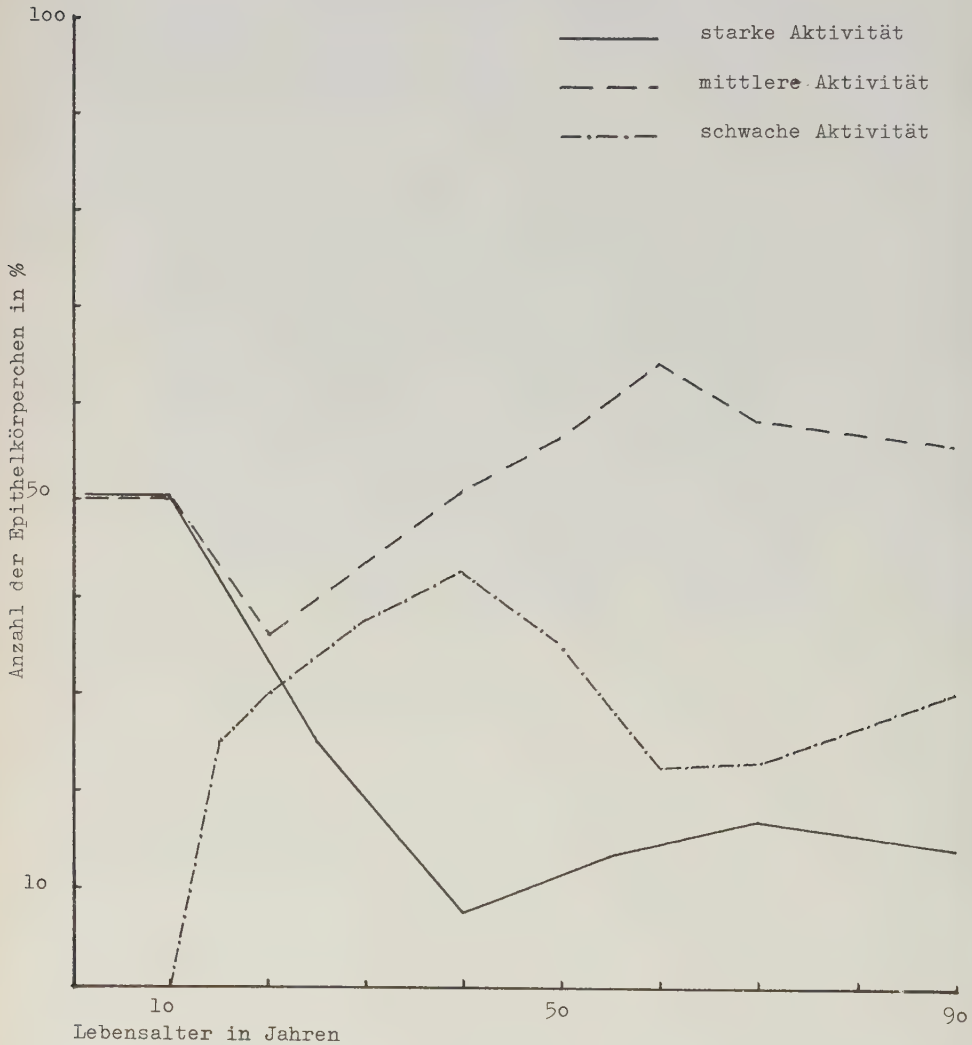
Ausgeprägter Fettgewebsanteil, der in
Form von Bändern, ähnlich wie Binde-
gewebssepten, das Parenchym weitgehend
aufteilt.

Abb. 7: Das Verhalten von starkem Fett- und Bindegewebe in seiner Abhängigkeit zum Alter.



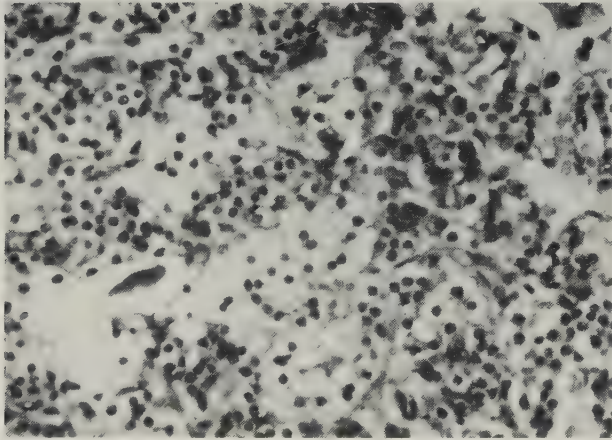
In dem Masse, wie die Epithelkörperchen mit sehr starken Fettgewebsanteilen zunehmen, verringern sich die stärker bindegewebshaltigen Epithelkörperchen wieder.

Abb. 8: Die Aktivitätszustände des normalen Epithelkörperchen in den verschiedenen Altersgruppen.



Die drei Kurven zeigen die Verschiebung der Aktivitätszustände des Parenchyms im Laufe des Lebens, wobei die mittlere und schwache Aktivität ab 20. Lebensjahr in der Mehrzahl der Epithelkörperchen vorliegt.

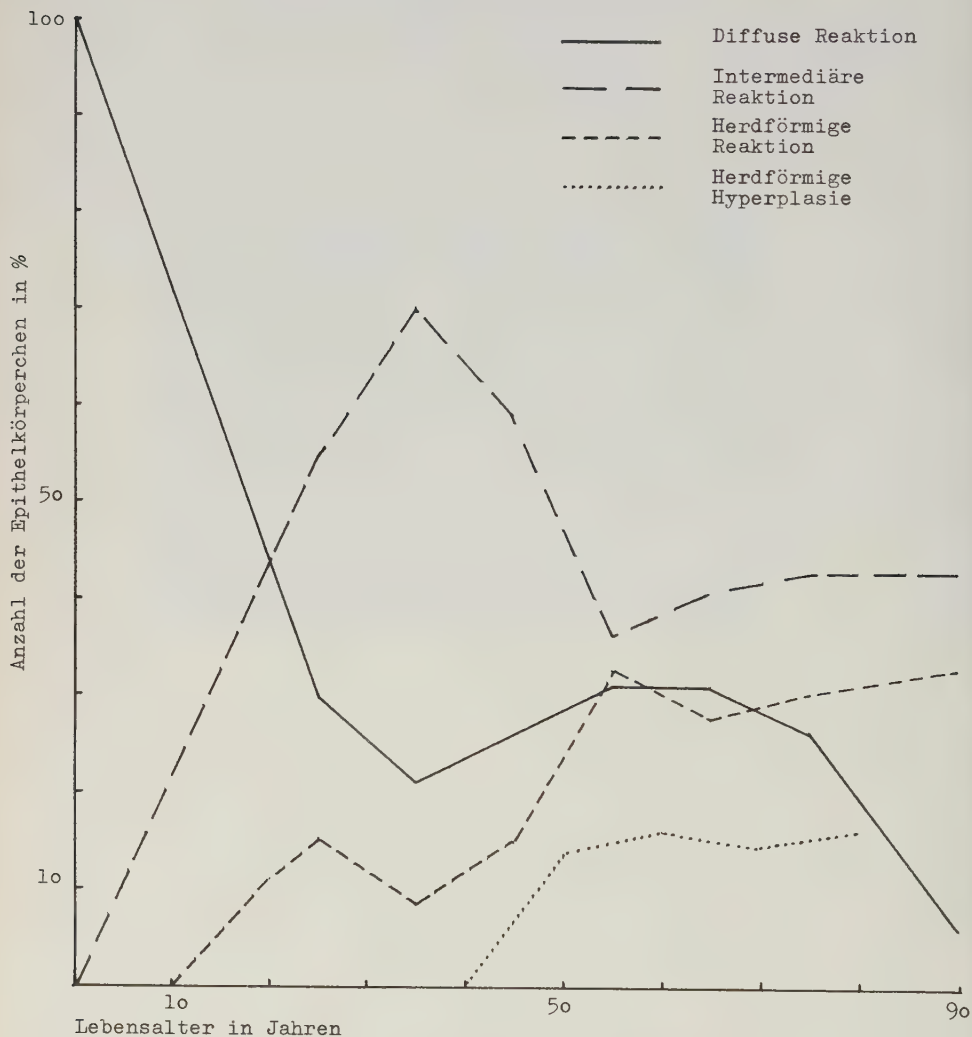
Abb. 9: S.Nr. 676/52, männl., 53 Jhr.,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 332 fach.



Herdförmig-funktionelle Reaktion.

In einem Parenchym aus dunklen und hellere Hauptzellen finden sich auffallend scharf umschriebene Zellgruppen aus hochaktiven, wasserhellen Zellen. Vergleiche "Diffuse Hyperplasie", Abb. 13.

Abb. 10: Die Funktionsformen des Epithelkörperchenparenchyms in ihrer Abhängigkeit zum Alter.



Die Kurven zeigen das unterschiedlich funktionelle Verhalten des normalen Epithelkörperchenparenchyms und die Verschiebung der einzelnen Reaktionsformen im Laufe des Lebens (s. Abschnitt I).

Abb. 11: Die bindegewebige Parenchymuntergliederung in ihrer Abhängigkeit vom Alter beim normalen Epithelkörperchen.

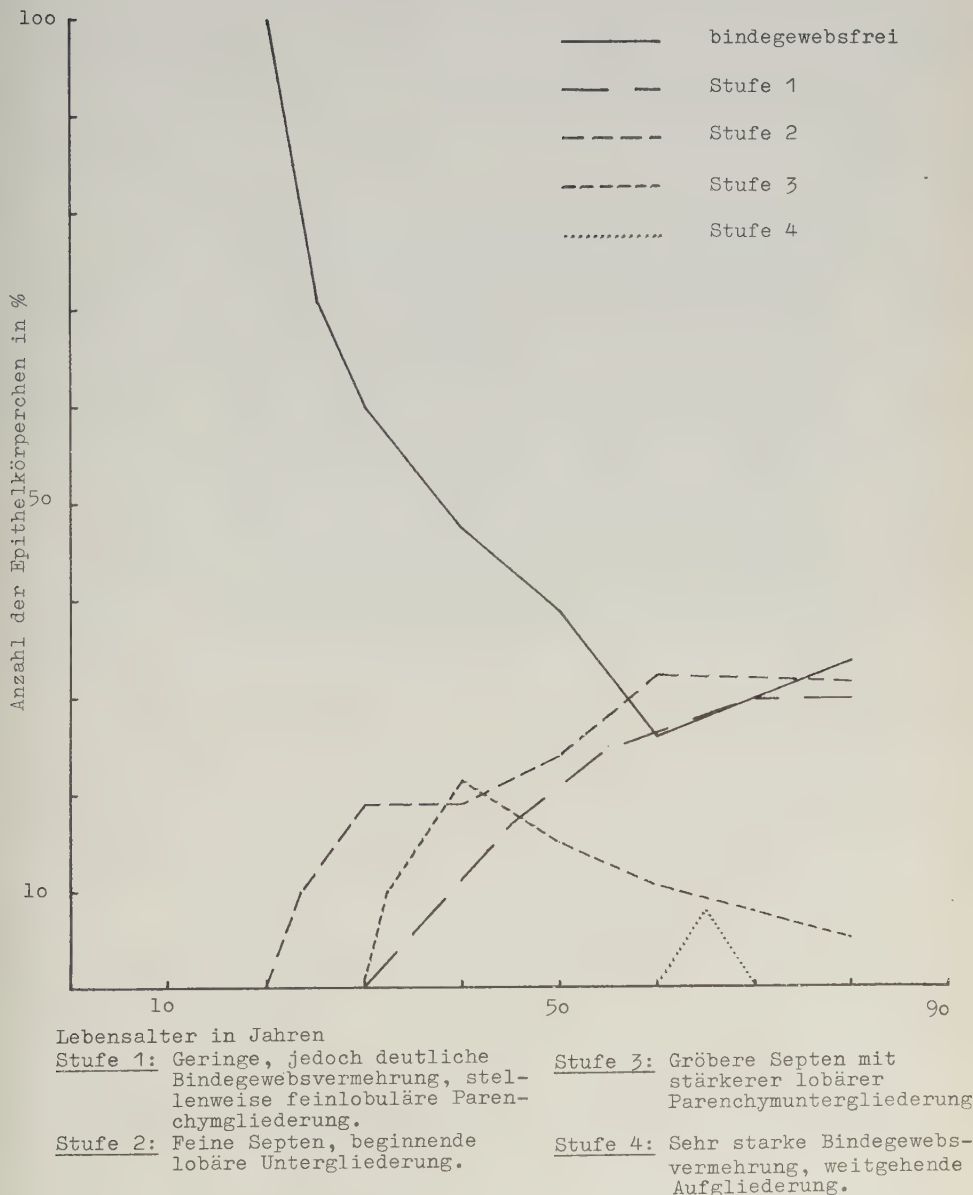
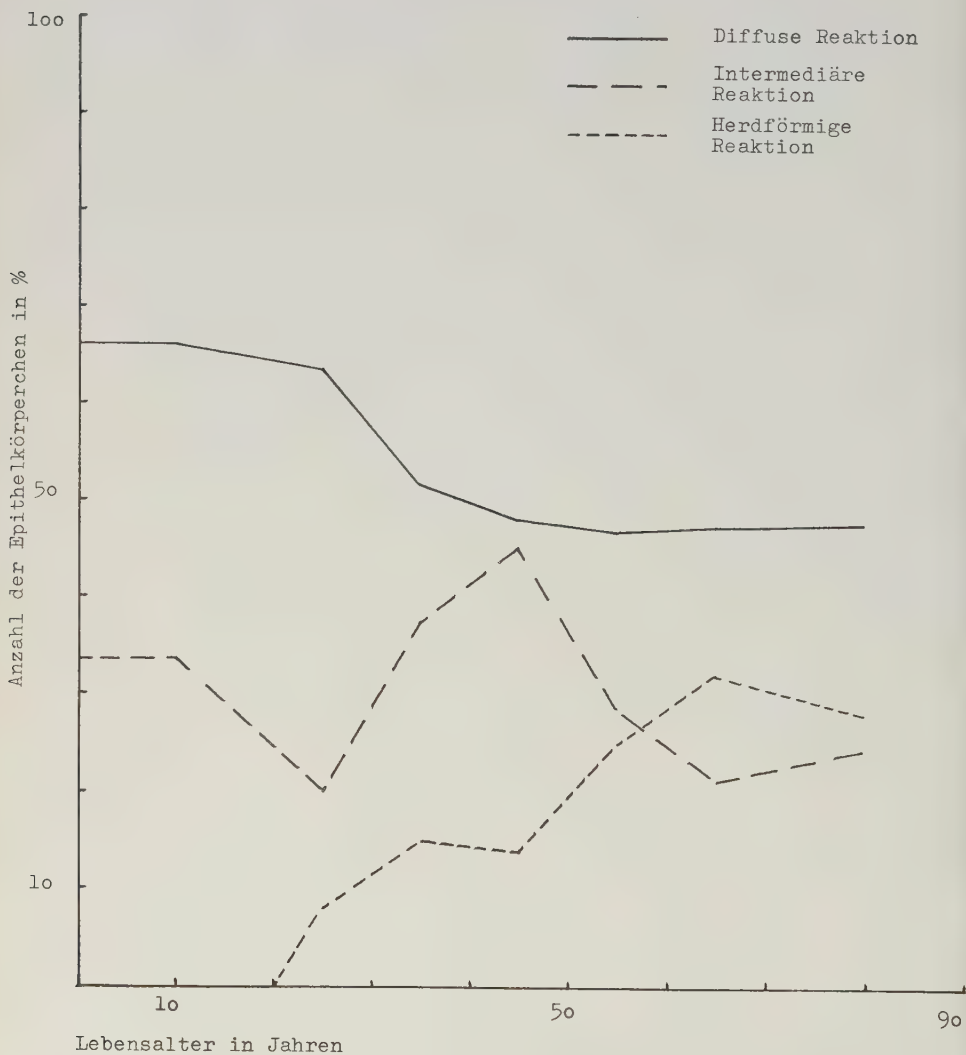
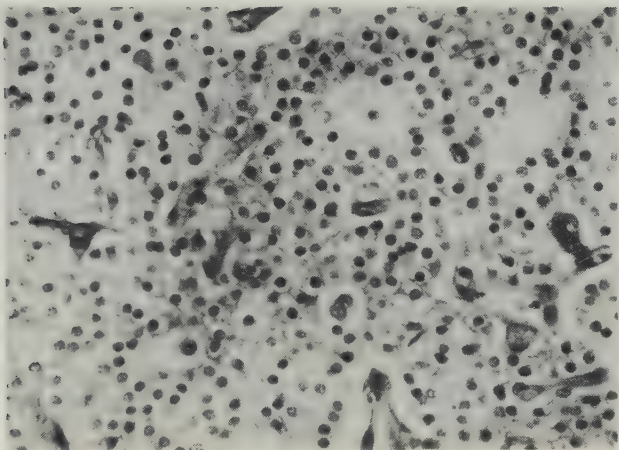


Abb. 12: Die Funktionsformen des hyperplastischen Epithelkörperchenparenchyms in ihrer Abhängigkeit zum Alter.



Die Kurven zeigen das unterschiedlich funktionelle Verhalten des hyperplastischen Epithelkörperchenparenchyms und die Verschiebung der einzelnen Reaktionsformen im Laufe des Lebens (s. Abschnitt II).

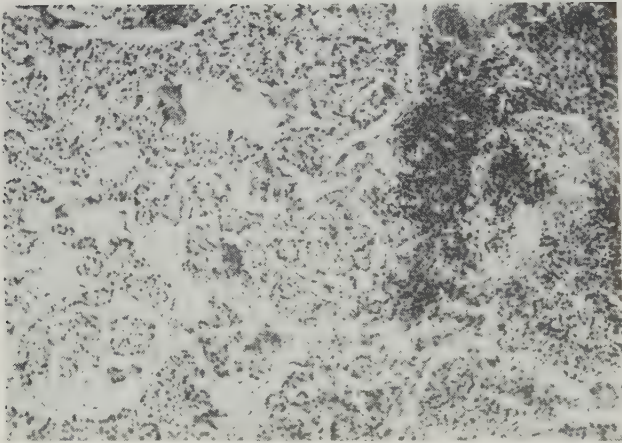
Abb. 13: S.Nr. 80/55, weibl., 1 Jhr.,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 332 fach.



Diffuse Hyperplasie.

Gleichmässige Umwandlung aller Zellen
in kleine und grössere wasserhelle
Zellen (sehr starke Aktivität) bei diffuser
Hyperplasie. Vergleiche "Herdförmig-
funktionelle Reaktion", Abb. 9.

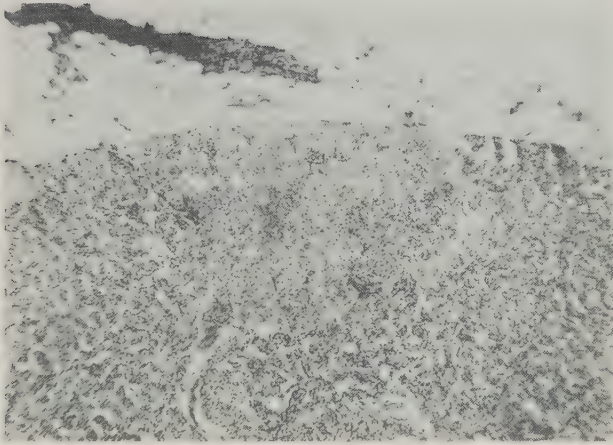
Abb. 14: S.Nr. 661/52, männl., 61 Jhr.,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 124 fach.



Gruppenförmiges Wachstum junger Zellen
bei Hyperplasie.

Parenchym in hoher Funktion (helle Hauptzellen und kleine wasserhelle Zellen, s. linken Bildabschnitt). Im rechten Bildabschnitt sieht man grössere, vorwiegend um Gefässe entwickelte, Wachstumszentren von jugendlichen Parenchymzellen.

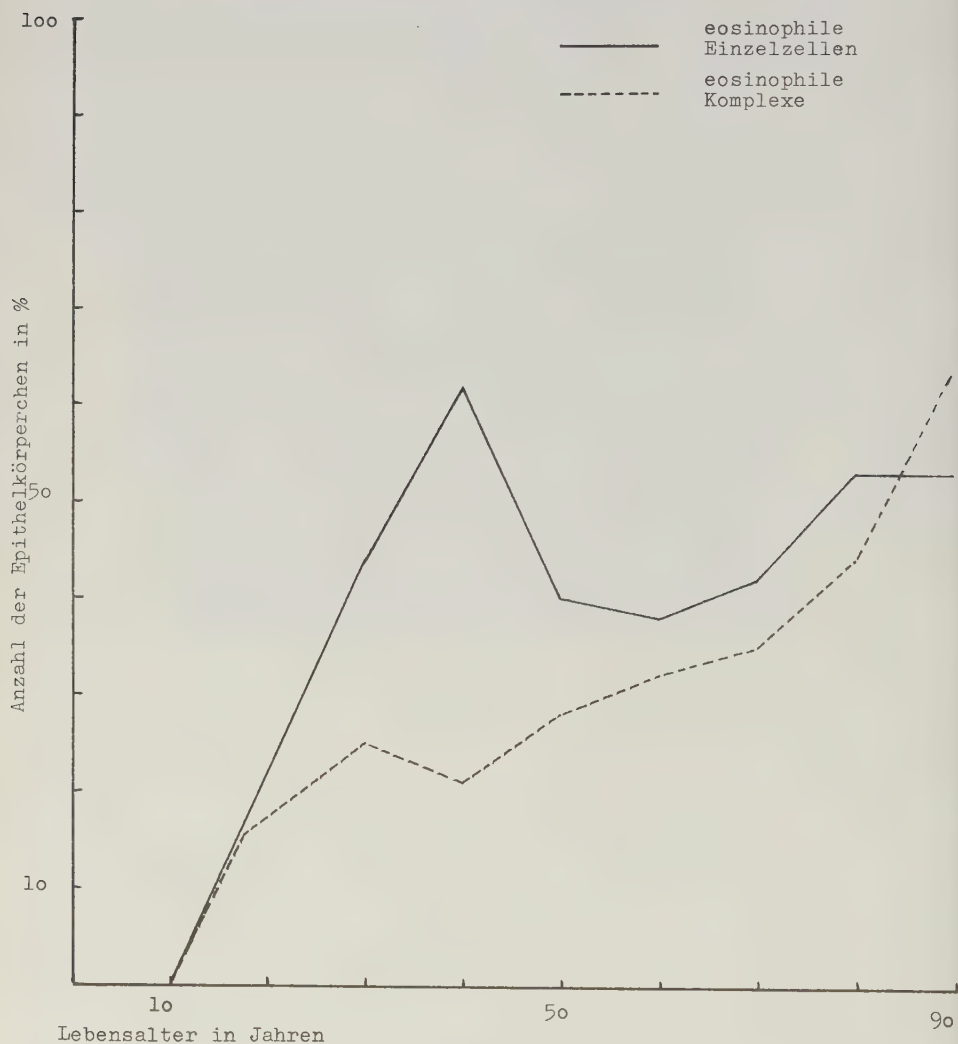
Abb. 15: S.Nr. 779/52, weibl., 41 Jhr.,
Färbung mit H.-E.,
Vergrösserung 74 fach.



Eosinophiler Zellkomplex.

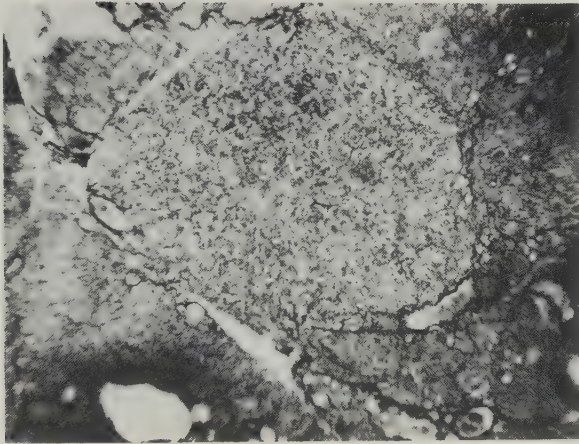
Grosser keilförmiger, peripher gelegener,
Komplex eosinophiler Zellen. An der
"Spitze" des Keils ein längsgeschnittenes,
zuführendes Gefäss sichtbar.

Abb. 16: Eosinophile Einzelzellen und eosinophile Komplexe in ihrer Abhängigkeit zum Alter.



Die eosinophilen Einzelzellen erreichen bereits zwischen dem 30. - 40. Lebensjahr ihre grösste Verbreitung, während die Zahl der Epithelkörperchen mit eosinophilen Komplexen langsam, jedoch kontinuierlich, mit dem Lebensalter ansteigt.

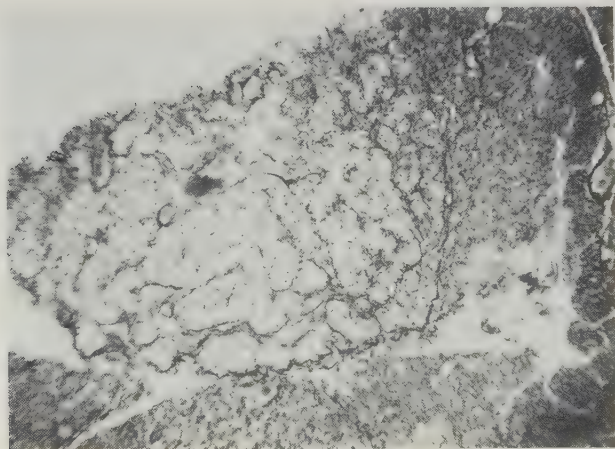
Abb. 17: S.Nr. 1090/53, weibl., 66 Jhr.,
Färbung nach v. Gieson,
Vergrößerung 70 fach.



Mikroadenom.

Deutlich kapsuläre Abgrenzung des kno-
tigen Wachstumsprozesses, der ein neues
Kapillargerüst aufweist.

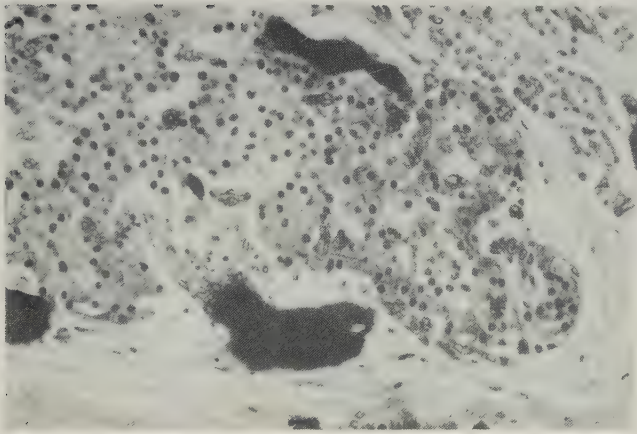
Abb. 18: S.Nr. 1090/53, weibl., 66 Jhr.,
Färbung nach v. Gieson,
Vergrößerung 79 fach.



Mikroadenom.

Wie Abb. 17, jedoch mit dem Unterschied,
dass hier die Zellen des Mikroadenoms
gegenüber dem übrigen Parenchym eine
starke Funktionssteigerung aufweisen
(wasserhelle Zellen).

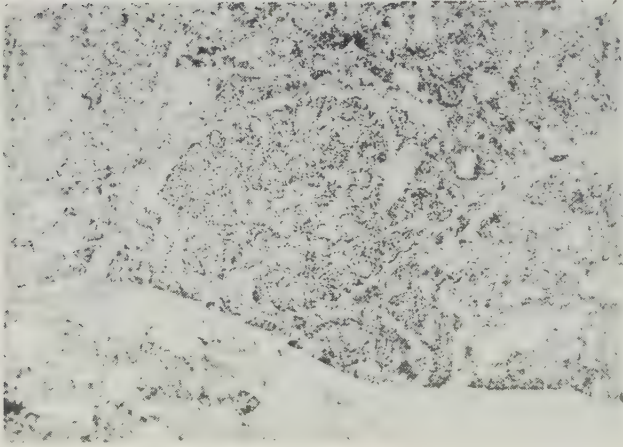
Abb. 19: S.Nr. 755/52, weibl., 52 Jhr.,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 124 fach.



Eosinophiles Mikroadenom.

Deutlich bindegewebig, kapsulär begrenzter Zellkomplex, der überwiegend aus eosinophilen Zellen besteht. Daneben Gruppen hochaktiver Zellen (wasserhelle Zellen); besonders in der oberen Bildhälfte.

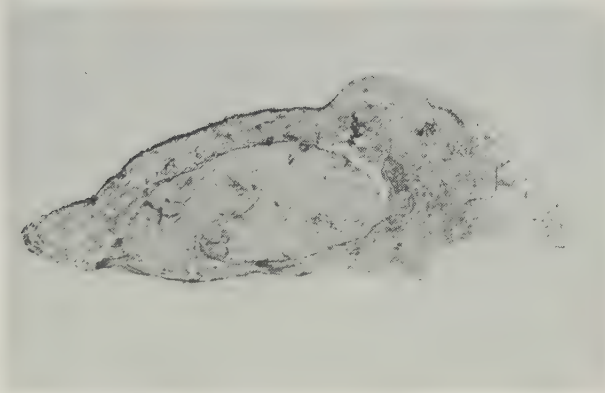
Abb. 2o: S.Nr. 899/52, weibl., 76 Jhr.,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 79 fach.



Mikroadenom bei Hyperplasie.

Das Parenchym besteht aus hellen Hauptzellen, der kapsulär begrenzte Zellkomplex dagegen setzt sich vorwiegend aus wasserhellen Zellen zusammen.

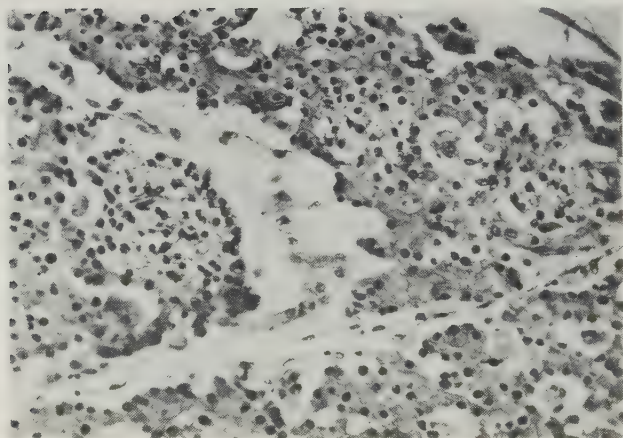
Abb. 21: S.Nr. 960/55, weibl., 63 Jhr.,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 4 fach.



Grösseres Adenom.

In der Mitte des Epithelkörperchens
eine deutlich gegen das übrige Parenchym
abgegrenzte, herdförmige Hyperplasie nach
Art eines sogenannten Adenoms, die sich
überwiegend aus eosinophilen Zellen zu-
sammensetzt.

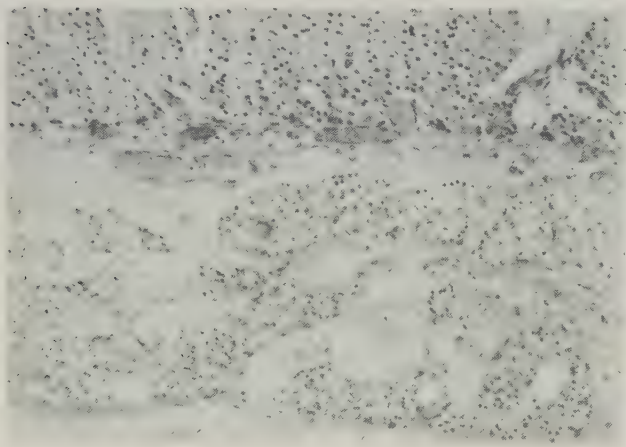
Abb. 22: S.Nr. 960/55, weibl., 63 Jhr.,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 184 fach.



Wasserhelle Zellen in einem sogenannten
eosinophilen Adenom.

Ein Ausschnitt aus Abb. 21 zeigt, dass
in dem sogenannten eosinophilen Adenom
auch wasserhelle Zellen vorliegen.

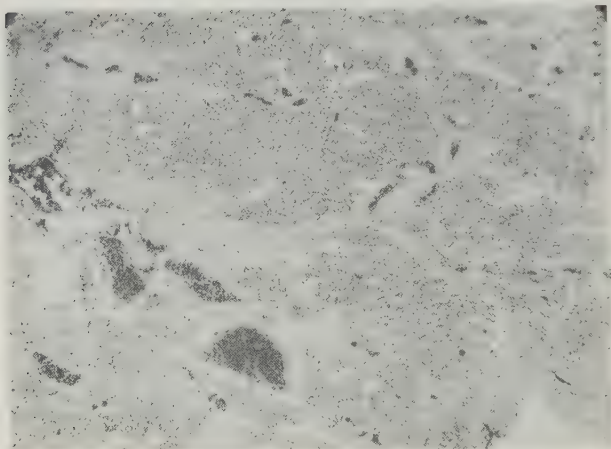
Abb. 23: S.Nr. 960/55, weibl., 63 Jhr.,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 332 fach.



Funktionszustand des adenomfreien
Parenchyms.

In der oberen Bildhälfte ist, durch kollagene Fasern abgegrenzt, das sogenannte Adenom sichtbar. Das übrige Parenchym zeigt höchste Aktivität mit hellen und wasserhellen Zellen.

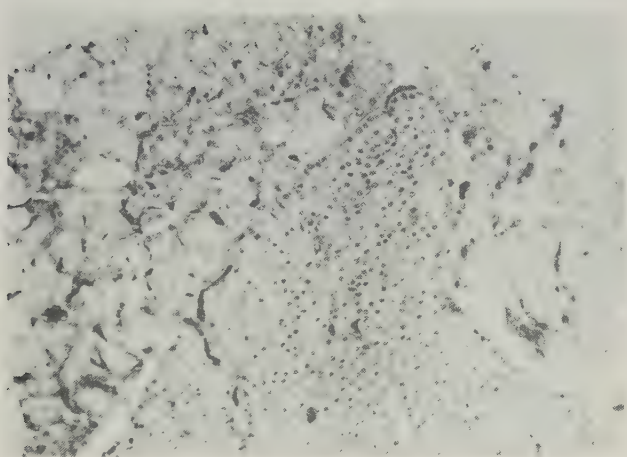
Abb. 24: S.Nr. 960/55, weibl., 63 Jhr.,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 23 fach.



Starke bindegewebige Untergliederung.

Die restlichen Epithelkörperchen des
Falles 960/55 zeigen deutliche Unter-
gliederung des Parenchyms (helle und
wasserhelle Zellen) durch starke Binde-
gewebssepten.

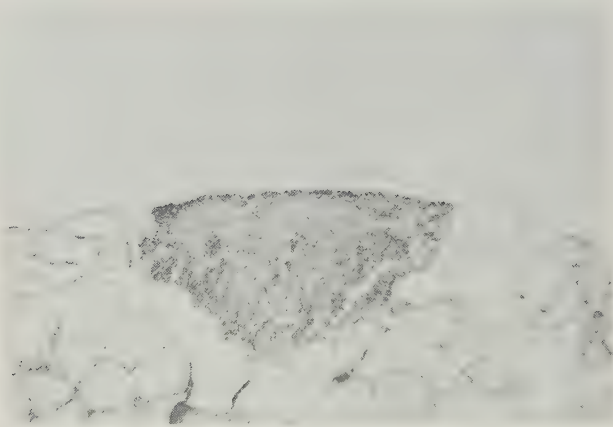
Abb. 25: S.Nr. 299/55, männl., 59 Jhr.,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 173 fach.



Mikroadenom aus wasserhellen Zellen.

Bei einem zweiten, dem sogenannten eosinophilen Adenom von 960/55 entsprechenden Fall, zeigen die restlichen adenomfreien Epithelkörperchen innerhalb des stark aktiven Parenchyms (helle und wasserhelle Zellen) deutlich begrenzte, mikroadenomatöse Zellkomplexe aus wasserhellen Zellen.

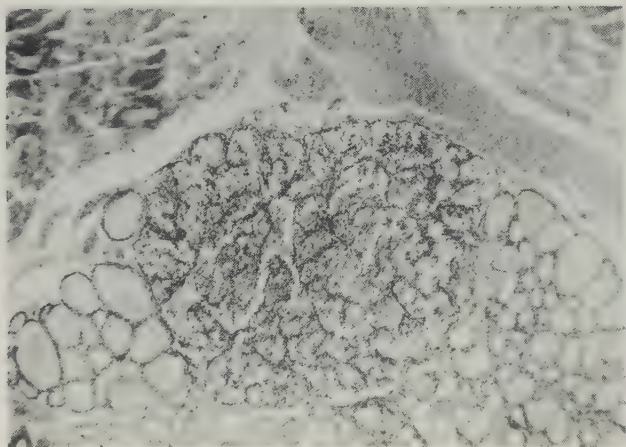
Abb. 26: E 28, Rattenepithelkörperchen,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 74 fach.



Ruhendes Epithelkörperchen mit geringer
Aktivität.

9 Tage nach Stimulierung zeigt das Parenchym wieder kleine, dunkle, relativ zytoplasmaarme Zellen in enger Zusammenlagerung. Keine stärkere Gliederung.

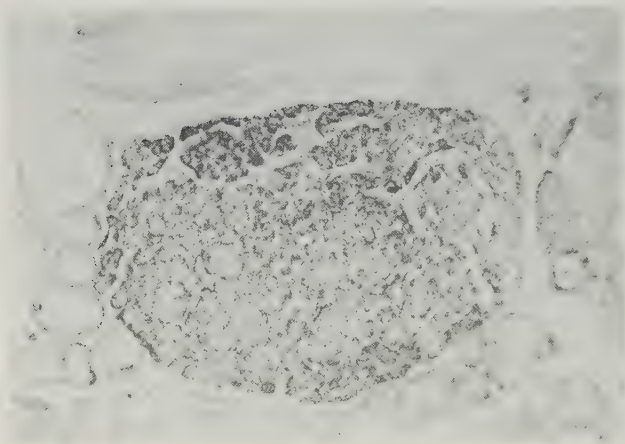
Abb. 27: E 31, Rattenepithelkörperchen,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 74 fach.



Herdförmig-funktionelle Reaktion.

Insgesamt 69 Tage nach Versuchsbeginn zeigt das bereits deutlich vergrößerte Epithelkörperchen (Hyperplasie) starke Aktivierung in den Randbezirken, während das Zentrum nur schwache Aktivität aufweist.

Abb. 28: E 33, Rattenepithelkörperchen,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 74 fach.

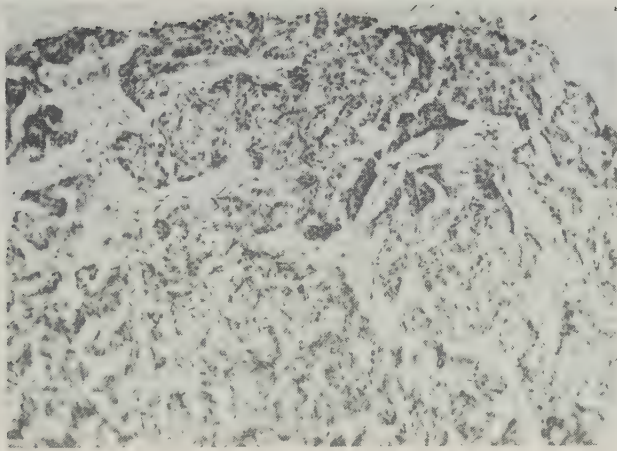


Herdförmige Hyperplasie.

108 Tage nach Versuchsbeginn zeigt sich eine deutliche bindegewebige Untergliederung des Parenchyms. Neben zahlreichen hochaktiven Zellbezirken (wasserhelle Zellen) finden sich umschriebene Wachstumsherde in Form von Zellbändern und kleinen Zellgruppen (=herdförmige Hyperplasie). Vergleiche " Diffuse Hyperplasie " Abb. 29.

Abb. 28a: Wie Abb. 28,

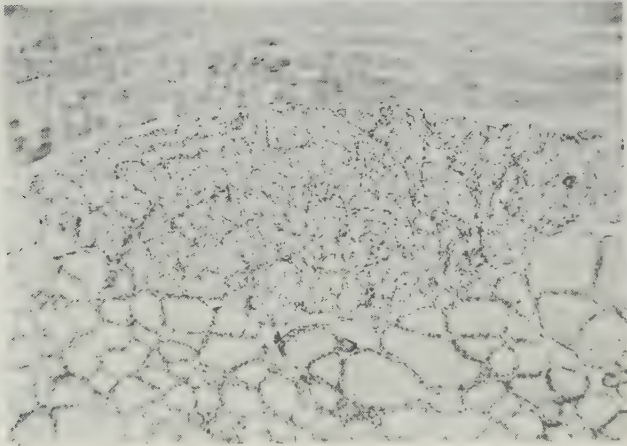
Vergrößerung 184 fach.



Herdförmige Hyperplasie.

Die stärkere Vergrößerung zeigt deutlich
das bandförmige Wachstum umschriebener
Zellgruppen sowie die bindegewebige Abgrenzung
hyperplastischer Parenchymbezirke.

Abb. 29: E 35, Rattenepithelkörperchen,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 74 fach.

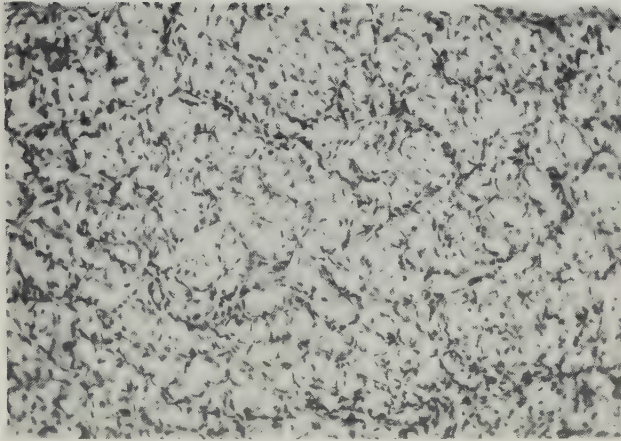


Diffuse Hyperplasie.

139 Tage nach Versuchsbeginn zeigt das Parenchym nach starker Stimulierung eine diffuse Hyperplasie aus wasserhellen Zellen. Vergleiche damit die bei gleicher Vergrößerung aufgenommene Abb. 26, sowie die "Herdförmige Hyperplasie" in Abb. 28.

Abb. 29a: Wie Abb. 29,

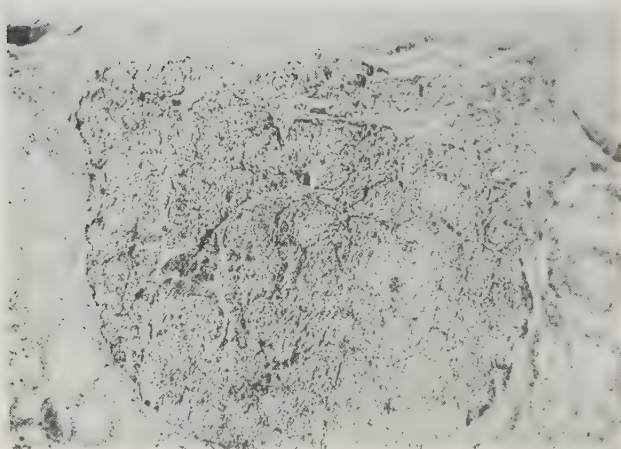
Vergrößerung 184 fach.



Diffuse Hyperplasie.

Die starke Vergrößerung lässt noch deutlicher den gleichmässigen Funktionszustand des Parenchyms erkennen.

Abb. 30: E 38, Rattenepithelkörperchen,
Färbung mit H.-E.,
Vergrößerung 74 fach.



Hochgradige Hyperplasie mit zahlreichen
Wachstumsbezirken.

202 Tage nach Versuchsbeginn zeigt sich ein sehr stark vergrössertes Epithelkörperchen (vergleiche die bei gleicher Vergrößerung aufgenommene Abb. 26), das durch kräftige Bindegewebssepten untergliedert ist und dessen Zellbild, bei insgesamt hoher Aktivität (helle und wasserhelle Zellen), zahlreiche Wachstumsbezirke aus kleinen, dunklen Zellen aufweist.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Dipl.-Ing. Hans-Joachim Richter wurde ich am 2. August 1931 in Berlin geboren. Ich besuchte die humanistischen Gymnasien in Berlin, Weimar, Erfurt und zuletzt das Maximilians-Gymnasium in München, wo ich im Juni 1951 meine Reifeprüfung ablegte. Mein medizinisches Studium absolvierte ich an der Universität München, an der ich die ärztliche Vorprüfung im April 1954 und das ärztliche Staatsexamen im Juli 1958 mit der Note "sehr gut" ablegte.

In der Folgezeit arbeitete ich an der Preisaufgabe 1958/60 der medizinischen Fakultät am pathologischen Institut der Universität München. Der Preis hierfür wurde mir anlässlich des Stiftungsfestes zugesprochen. In der gleichen Zeit war ich im Rahmen meiner Medizinalassistentenzeit 6 Monate am Anatomischen Institut, 6 Monate an der II. Medizinischen Universitätsklinik und 3 Monate an der Augenklinik der Universität tätig. Meine Bearbeitung der Preisaufgabe lege ich hiermit als Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München vor.

